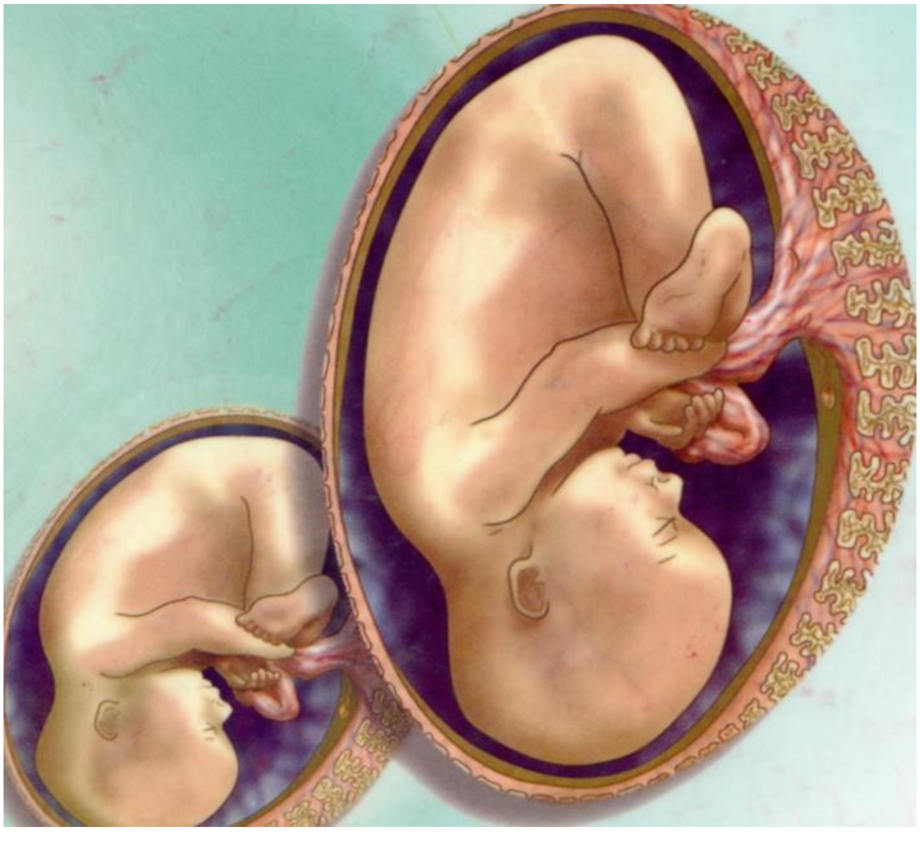
Segunda edición

EMBRIOLOGÍA HUMANA Y BIOLOGÍA DEL DESARROLLO



iHarcourt

Bruce M. Carlson

VISIT…

LANZAROTE
Caliente.com

M Mosby

Moléculas importantes desde el punto de vista del desarrollo mencionadas en el texto

Abreviatura

BF-2
BMP-1 a BMP-9
Cbfal

C-met
c-Ret

dpp
E12
EGF Egr-1 En-1, En-2 Genes *Engrailed*~\ y 2

ET-1
Eya-1, Eya-2
FGF-1 a FGF-10
Gdf-5 Factor 5 de crecimiento /diferenciación
GDNF Gsc HGF

HNF3P
Hoxa-d
ld
IGF
Ihh *Iridian hedgehog*

Krox-20 Lef-
1
Lhx-3, Lhx-4 LIF
Urn-1

MEF-2
MFH-1
MIS
MRF-4
Msx-1, Msx-2
myf-5
MyoD

NCAM

NGF
Nkx2
N-myc

NT-3
Oct-3
Otx-2

Pax-1 a Pax-9
PDGF
Pdx-1
Pit-1
RA
r-Fng
Rpx

SF-
1
Shh

Sry
TGF-a
TGF-p1 a TGF-p5
Tle-2

van
Wnt-1
WT-1
XlST

ZFY

Nombre

Activina
Anglopoyetina-1

Proteína morfogenética ósea-1 a -9 Factor de unión nuclear a1 Cerbero Cordina

d-Hand, e-Hand
Decapentapléjico

Factor de crecimiento epidérmico
Respuesta precoz de crecimlento-1
Engrailed 1 y 2 Epimorfina

Endotelina-1
Eyes absent
Factor de crecimiento de los flbroblastos-1 a -10
Factores de crecimiento/diferenclación-5

Factor neurotrópico derivado de las células guales
Goosecoide
Factor de crecimiento hepático (también factor de dispersión) Factor nuclear hepático 3p
Homeobox que contiene de a-d Inhibidor de la diferenciación Factor de crecimiento similar a la insulina *Indian hedgehog* Inhiblna Integrinas lslote-1

Factor potenciador linfoide-1

Factor Inhibidor de la leucemia

Factor de crecimiento de los mastocitos Factor potenciador de los mlocitos-2 Saeta mesenquimatosa-1 Sustancia antimülleriana

Miogenlna
N-cadherina
Molécula de adhesión de las células neurales
Netrinas
Factor de crecimiento de los nervios

Nodal Noglna
Notch
Neurotropina-3

Paraxis
Palred box 1 a 9
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas

Pituitaria-1
Ácido retinoico
Borde radical
Homeobox de la bolsa de Rathke
Semaforlnas
Factor esteroidogénlco-1
Sonic hedgehog
Balín
Región determinante del sexo, cromosoma Y
Factor de crecimiento transformador-a
Factor de crecimiento transformador pi a P5

Twist

Gen supresor del tumor de Wllms *X-inactive specific transcrípt* (transcrlptor específico del X inactivo)
Zinc finger Y

Tipo de molécula

Molécula de activación Molécula de activación Factor de transcripción Molécula de activación Factor de transcripción Molécula de activación Molécula de activación Molécula receptora Molécula receptora Factor de transcripción Molécula de activación Activador transcripclonal
Factor de crecimiento Factor de transcripción Molécula de activación
Proteína de superficie de las células mesenquimales
Molécula de señal
Proteína nuclear, función desconocida
Factor de crecimiento Factor de crecimiento

Factor de crecimiento
Molécula de activación
Factor de crecimiento

Factor de transcripción Factor de transcripción Inhibidor de la transcripción Factor de crecimiento Molécula de activación Factor de crecimiento Proteínas de adhesión celular Factor de transcripción Factor de transcripción Factor de transcripción Factor de transcripción Factor de crecimiento Factor de transcripción Factor de crecimiento Factor de transcripción Factor de transcripción Factor de crecimiento Factor regulador mlogénico Factor de transcripción Factor regulador miogénico Factor regulador miogénico Factor regulador miogénico Molécula de adhesión celular Molécula de adhesión celular Moléculas quimoatrayentes Factor de crecimiento Factor de transcripción Protoncogén Molécula de activación Molécula de activación Factor de transcripción Factor de crecimiento Factor de transcripción Factor de transcripción Factor de transcripción Factor de transcripción Factor de crecimiento Factor de transcripción Factor de transcripción Retlnoide Molécula de activación Factor de transcripción Moléculas qulmiorrepulslvas Factor de transcripción Molécula de activación Factor de transcripción Factor de transcripción Factor de crecimiento Factor de crecimiento Molécula receptora Factor de transcripción Molécula de activación Molécula de activación Factor de transcripción Función Incierta

Factor de transcripción

EMBRIOLOGÍA
HUMANA
Y BIOLOGÍA
DEL DESARROLLO

Segunda edición

EMBRIOLOGÍA HUMANA Y BIOLOGÍA DEL DESARROLLO

Bruce M. Carlson, MD, PhD
Professor and Chairman
Department of Anatomy and Cell Biology
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan

con 502 ilustraciones

iHarcourt

Madrid - Barcelona - Boston - Filadelfia
Londres - Orlando - Sidney - Tokio - Toronto

Es una publicación
Harcourt

Versión española de la 2.ª edición de la obra original en inglés
Human Embriology & Developmental Biology
de Bruce M. Carlson
Copyright © MCMXCIX by Mosby, Inc.

© 2000 Edición en español
Ediciones Harcourt, S. A.
Velázquez, 24, 5.ˢ Dcha.
28001 Madrid. España.

Traducción:

Dr. Jaime Ignacio Pedraza Forero
Universidad Colegio Mayor
de Nuestra Señora del Rosario
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Revisión: ***Dr. Antonio Javier Puerta Fonollá***
Catedrático de Anatomía de la Facultad
de Medicina de la Universidad Complutense
de Madrid, España

Fotocopiar es un delito. (Art. 270 C. P.)
Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido. Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes. Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso, fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación de almacenaje de información.

Ediciones Harcourt, S. A.
Harcourt International
División Iberoamericana

Traducción y producción editorial: Quorum Ediciones, Ltda. Carrera 19 Nˢ 39A-19 Of. 201, Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ISBN edición original: 0-8151-1458-3
ISBN edición española: 84-8174-471-9

Depósito legal: B-40.091-2000 Impreso en España por Grafos, S. A. Arte sobre papel

Consulte el catálogo de publicaciones on-line
Internet: www.harcourt.es

REVISORES

DEBORAH J. ANDREW, PhD

Associate Professor, Department of Cell Biology and Anatomy
The Johns Hopkins University School of Medicine Baltimore,
Maryland

JO ANN CAMERON, PhD

Associate Professor, Department of Cell and Structural Biology
University of Illinois, College of Medicine Urbana, Illinois

RAYMOND F. GASSER, PhD

Professor, Department of Anatomy
Louisiana State University Medical Center
New Orleans, Louisiana

REV. JOSEPH C. GREGOREK, PhD

Professor, Department of Biology
Gannon University Erie,
Pennsylvania

GERALD D. MEETZ, PhD

Professor, Department of Anatomy
University of Osteopathic Medicine and Health Sciences
Des Moines, Iowa

ALEXANDER SANDRA, PhD

Professor, Department of Anatomy and Cell Biology
University of Iowa College of Medicine Iowa City, Iowa

MIKEL SNOW, PhD

Professor, Department of Cell and Neurobiology
University of Southern California School of Medicine
Los Angeles, California

A mis padres por su continuo apoyo, a Jean por producir otro libro y a Mopsy, quien durmió por mí durante gran parte de la escritura del libro.

PREFACIO

La última década ha asistido a la revolucionaria transformación de la embriología humana, que ha pasado de ser una disciplina casi por completo orientada hacia la morfología a ser una en la cual la morfología puede relacionarse con un plano molecular subyacente. Aunque aún falta averiguar muchos de los pasos que van desde la localización de las moléculas reguladoras específicas hasta la aparición de la forma y la función, la importancia de la embriología molecular es tan grande que se estaría engañando al estudiante si no se le presentasen los aspectos básicos de este aspecto del desarrollo y no se lo introdujese en uno de los campos más fascinantes y de más rápido avance en las ciencias biomédicas.

El tiempo que se dedica a un curso habitual de embriología médica no permite la exposición detallada de la embriología molecular, pero en un intento por equilibrar lo deseable con lo posible he incluido en el texto aquellos aspectos de la embriología molecular que revisten la máxima importancia para comprender cómo se establece el patrón básico de un órgano o de una parte del cuerpo. Para muchos de ellos se conocen ejemplos de malformaciones en ratones o en seres humanos causadas por la expresión inadecuada o ausente de un gen. Puesto que este aspecto de la embriología está cambiando con tanta rapidez, he intentado desviarme hacia el lado conservador y presentar material que probablemente va a superar la prueba del tiempo; sin embargo, la experiencia ha demostrado que el descubrimiento de nuevas moléculas a menudo puede deshancar a la "estrella" molecular de moda y enviarla a reunirse con los perdedores.

La organización de esta segunda edición sigue siendo integradora porque creo firmemente que una real comprensión de cómo se ensambla nuestro organismo puede alcanzarse mejor si vemos cómo los procesos moleculares y morfológicos trabajan juntos durante el desarrollo. Este enfoque no sólo conlleva una mejor apreciación del desarrollo normal, sino que también permite una comprensión más profunda de por qué el desarrollo puede salirse del camino cuando ciertos eslabones de su cadena faltan o están alterados.

Mi experiencia en el uso de este texto para las clases de medicina en la Universidad de Michigan ha llevado a varias modificaciones en la segunda edición. Algunas de importancia son las siguientes:

- Una nueva sección en el Capítulo 5 que presenta las características principales de las clases principales de moléculas importantes desde el punto de vista del desarrollo.
- Una tabla de estas moléculas clave que se encuentra en ambas contraportadas.
- Casos clínicos y Correlaciones clínicas que ofrecen ejemplos adicionales.
- Nuevas preguntas de repaso de selección múltiple al final de cada capítulo.
- Un número importante de ilustraciones nuevas o considerablemente modificadas.
- Más material tabular o de resumen en el texto.
- Mayor uso de color en el programa de ilustración.
- Adición del marco de tiempo del desarrollo de muchas de las ilustraciones morfológicas.

Por último, algunos comentarios sobre la retroalimentación. Todos los autores de libros de texto la necesitamos para asegurarnos de que la obra está llenando las expectativas de los instructores y los estudiantes. Después de haber escrito libros durante casi 30 años, la escasísima retroalimentación que suele llegar a los autores ha dejado de sorprenderme. Aprendí varias lecciones valiosas de mi profesor de química orgánica en la universidad, quien ofrecía a sus estudiantes un punto por cada error que encontráramos en nuestro libro de texto. Esto no sólo ayudó al autor sino que, más importante aún, enseñó a los estudiantes que los errores abundan en el material impreso. Los estudiantes de mi clase han sido de gran ayuda a este respecto, pero me gustaría encarecer a mis lectores que me enviaran sus comentarios sobre cualquier aspecto de este texto a mi dirección electrónica: brcarl@umich.edu.

AGRADECIMIENTOS

Debo agradecer a muchas personas por su valiosa ayuda en la realización de la segunda edición:

A Emma Underdown, Jefa de Desarrollo Editorial de la primera edición, por la existencia de esta segunda.

A Linda Caldwell, Jefa de Desarrollo Editorial de esta segunda edición, por una relación de trabajo muy placentera y efectiva.

A Pat Joiner, Especialista del Proyecto, por guiar el manuscrito durante el proceso de producción.

A Margaret Croup Brudon, quien una vez más fue maravillosa en la transformación de mis bocetos preliminares en obras de arte de primera clase.

A Masón Barr, MD, del Departamento de Pediatría de la Universidad de Michigan por el acceso continuo a su gran colección de fotografías de fetos con malformaciones congénitas; a Adrienne Noe, PhD, Directora del Human Development Anatomy Center en el National Museum of Health and Medicine por el acceso y el permiso para usar en esta edición fotografías de sus colecciones; y a Donald MacCallum, PhD, del Departamento de Anatomía y Biología Celular de la Universidad de Michigan por sus láminas originales de tejido endometrial.

A Jim Beals por su ayuda con la digitalización de las fotografías originales.

A Danny Pyne y su equipo de ilustradores, que digitalizaron y dieron color a muchas de las obras originales.

A PamTaylor **por** un eficiente trabajo de secretaría y por seguirl la pista a mis muchos disquetes y borradores de los capítulos.

A mi colega en la enseñanza, Pamela Raymond, PhD, por sus excelentes revisiones de partes del manuscrito, así como a los revisores designados por el editor por sus comentarios y críticas.

Bruce M. Carlson

CONTENIDO

TABLAS DEL DESARROLLO

ETAPAS DE CARNEGIE DEL DESARROLLO TEMPRANO DEL EMBRIÓN HUMANO (semanas 1-8), xiv
PRINCIPALES SUCESOS DEL DESARROLLO DURANTE EL PERÍODO FETAL, xv

PARTE **I** **DESARROLLO TEMPRANO Y RELACIÓN ENTRE EL FETO Y LA MADRE**

1 PREPARACIÓN PARA LA GESTACIÓN, 2

Gametogénesis, 2
Preparación del tracto reproductor femenino para el embarazo, 15
Interacciones hormonales que intervienen en la reproducción en el varón, 21

2 TRANSPORTE DE LOS GAMETOS Y FECUNDACIÓN, 25

Ovulación y transporte del óvulo y del espermatozoide, 25
Fecundación, 30

3 SEGMENTACIÓN E IMPLANTACIÓN, 40

Segmentación, 40
Transporte e implantación del embrión, 54

4 FORMACIÓN DE LAS CAPAS GERMINALES Y SUS DERIVADOS INICIALES, 62

Etapa del embrión bilaminar, 62
Gastrulación y las tres capas germinales del embrión, 63
Inducción del sistema nervioso, 67
Moléculas de adhesión celular, 72

5 ESTABLECIMIENTO DEL PLAN CORPORAL BÁSICO DEL EMBRIÓN, 78

Base molecular de la organización del plan del cuerpo de los vertebrados, 78
Desarrollo de la capa germinal ectodérmica, 87 Desarrollo de la capa germinal mesodérmica, 92 Desarrollo de la capa germinal endodérmica, 102 Estructura básica del embrión de cuatro semanas, 105

6 PLACENTAS Y MEMBRANAS EXTRAEMBRIONARIAS, 110

Tejidos extraembrionarios, 110
Corion y placenta, 112
La placenta después del nacimiento, 125
La placenta y las membranas en los embarazos múltiples, 125

7 PROBLEMAS DEL DESARROLLO: CAUSAS, MECANISMOS Y PATRONES, 132

Principios generales, 133
Causas de las malformaciones, 138
Problemas del desarrollo que terminan en malformaciones, 145

PARTE II DESARROLLO DE LOS SISTEMAS CORPORALES

8 SISTEMAS TEGUMENTARIO, ESQUELÉTICO Y MUSCULAR, 152

Sistema tegumentario, 152
Esqueleto, 164 Sistema
muscular, 175

9 DESARROLLO DE LAS EXTREMIDADES, 189

Comienzo del desarrollo de la extremidad, 189 Propiedades
reguladoras y determinación axial, 190 Formación y
evaginación de la yema de la extremidad, 191 Desarrollo de los
tejidos de las extremidades, 201

10 SISTEMA NERVIOSO, 214

Establecimiento del sistema nervioso, 214
Conformación inicial del sistema nervioso, 215
Histogénesis en el sistema nervioso, 215
Formación y segmentación del patrón craneocaudal, 221
Sistema nervioso periférico, 225
Sistema nervioso autónomo, 229
Cambios estructurales más tardíos en el sistema nervioso central, 232
Ventrículos, meninges y formación del líquido cefalorraquídeo, 240
Pares craneales, 242
Desarrollo de la función neural, 242

11 CRESTA NEURAL, 255

Orígenes de la cresta neural, 255 Migraciones de la
cresta neural, 256 Diferenciación de las células de la
cresta neural, 256 Cresta neural del tronco, 259 Cresta
neural craneal, 260

12 ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS, 268

Ojo, 268
Oído, 281

13 CABEZA Y CUELLO, 292

Desarrollo inicial de la cabeza y el cuello, 292
Organización fundamental de la región branquial (faríngea), 294
Desarrollo de la región facial, 295
Desarrollo de la faringe y sus derivados, 312

14 SISTEMAS DIGESTIVO Y RESPIRATORIO Y CAVIDADES CORPORALES, 324

Sistema digestivo, 324
Sistema respiratorio, 344
Cavidades corporales, 352

15 SISTEMA UROGENITAL, 361

Sistema urinario, 361
Sistema genital, 368
Sistema de los conductos sexuales, 381
Genitales externos, 386

16 SISTEMA CARDIOVASCULAR, 397

Desarrollo del sistema vascular, 397
Desarrollo y tabicación del corazón, 410
Comienzo de la función cardíaca, 422
Circulación fetal, 424

17 PERÍODO FETAL Y NACIMIENTO, 444

Crecimiento y forma del feto, 444
Fisiología fetal, 444
Parto, 455
Adaptaciones a la vida posnatal, 461

Respuestas a los casos clínicos y a las preguntas de repaso, 467

TABLAS DEL DESARROLLO

Etapas de Carnegie del desarrollo temprano del embrión humano (semanas 1-8)

Edad (días)	Características externas	Etapa de Carnegie	Longitud corona-rabadilla (mm)	Pares de somitas
1	Oocito fertilizado	**1**	0,1	
2-3	Mórula (4-16 células)	**2**	0,1	
4	Blastocisto libre	**3**	0,1	
5-6	Anclaje del blastocisto en el endometrlo	**4**	0,1	
7-12	Implantación, embrión bilaminar con saco vitelino primario	**5**	0,1-0,2	
13-15	Embrión trilaminar con nudo primitivo, vellosidades córlales	**6**	0,2-0,3	
16	Gastrulación, formación del proceso del notocordio	**7**	0,4	
18	Nodo de Hensen y fóvea primitiva, notocordio y canal neurentéri-co, aparición de la placa neural, pliegues neurales e islotes sanguíneos	**8**	1,0-1,5	
20	Aparición de los primeros somitas, surco neural profundo, elevación de los pliegues neurales craneales, tubos cardíacos primordiales	**9**	1,5-2,5	1-3
22	Comienzo de la fusión de los pliegues neurales, formación de los surcos ópticos, presencia de los dos primeros arcos branquiales, comienzo del latido cardíaco, ¡ncurvación del embrión	10	2,0-3,5	4-12
24	Cierre del neuroporo craneal, formación de las vesículas ópticas, rotura de la membrana orofaríngea	11	2,5-4,5	13-20
26	Cierre del neuroporo caudal, formación del III y IV arcos branquiales, aparición de las yemas de las extremidades superiores y del primordio de la cola, formación de la vesícula ótica	12	3-5	21-29
28	Aparición de las yemas de los miembros inferiores, disco del cristalino, separación de la vesícula ótica de la superficie del ecto-dermo	13	4-6	30+
32	Formación de la vesícula del cristalino, cúpulas ópticas y fóveas nasales	**14**	5-7	
33	Desarrollo de la lámina de la mano, seno urogenital primordial, prominencia de las fóveas nasales, evidencia de hemisferios cerebrales	15	7-9	
37	Desarrollo de las láminas de los pies, pigmento retlniano visible, desarrollo del montículo auricular, formación del labio superior	**16**	8-11	
41	Aparición de los rayos digitales, agrandamlento rápido de la cabeza, seis montículos auriculares, formación del surco nasola-crimal	**17**	11-14	
44	Aparición de los rayos digitales del pie y de las regiones de los codos, comienzo de la formación de los párpados, se distingue la punta de la nariz, presencia de pezones	**18**	13-17	
48	Elongación y enderezamiento del tronco, comienzo de la hernia-ción del Intestino medio dentro del cordón umbilical	**19**	[illegible]	
51	Flexión de los brazos a la altura de los codos, dedos diferenciados pero palmeados, aparición del plexo vascular del cuero cabelludo, degeneración de las membranas anal y urogenital	20	18-22	
52	Dedos de la mano más largos y libres, dedos de los pies diferenciados pero palmeados, genitales externos ¡ndiferenclados	21	22-24	
54	Dedos de los pies más largos y libres, mejor desarrollo de los párpados y el oído externo	22	23-28	
57	Cabeza más redondeada, fusión de los párpados	23	27-31	

Información tomada en su mayor parte de O'Rahilly R, Müller F: *Developmental stages in human embryos,* Pub 637, Washington, DC, 1987, Carnegie Institution of Washington.

Principales sucesos del desarrollo durante el período fetal

Características externas	**Características internas**
8 SEMANAS La cabeza es casi la mitad de la longitud del feto La flexión cervical es de cerca de 30 grados Están presentes genitales externos ¡ndlferenciados Los ojos son convergentes Los párpados están fusionados Desaparece la cola Las narinas están ocluidas por unos tapones epiteliales	Se produce la hemiación del Intestino medio hacia el cordón umbilical La porción extraembrionarla de la alantoldes ha degenerado Se forman los conductos y los alvéolos de las glándulas lacrimales Los conductos paramesonéfricos comienzan a regresar en los varones Se produce la recanallzación de la luz del tubo Intestinal Los pulmones comienzan a tomar apariencia glandular El diafragma está completo Comienza la primera osificación en el esqueleto Se forma el sistema definitivo del arco aórtico
9 **SEMANAS** El cuello se desarrolla y el mentón se separa del tórax La flexión craneal es de cerca de 22 grados El corlon se divide en liso y frondoso Los párpados se encuentran y se fusionan Los genitales externos empiezan a mostrar especificidad de género	Los Intestinos se hernlan dentro del cordón umbilical Se producen los primeros movimientos musculares La hipófisis produce ACTH y gonadotroplnas La suprarrenal produce corticosteroides Se completan las válvulas semilunares del corazón Los conductos paramesonéfricos fusionados se unen en la placa vaginal Los pliegues uretrales comienzan a fusionarse en los varones
10 SEMANAS La flexión cervical es de cerca de 15 grados Genitales externos diferenciados según género Aparecen las uñas Los párpados están fusionados	Los intestinos regresan a la cavidad abdominal desde el cordón umbilical Se segrega la bilis Se establecen los Islotes sanguíneos en el bazo El timo es infiltrado por las células llnfoides primordiales La hipófisis produce prolactlna Se forman los primordios de los dientes permanentes Los dientes caducos ("de leche") están en etapa precoz de campana La epidermis tiene tres capas
11 SEMANAS La flexión cervical es de cerca de 8 grados Comienza a desarrollarse el puente de la nariz	Se excreta orina hacia el líquido amniótico La musculatura gástrica puede contraerse Los llnfocitos T migran hacia la circulación Aparece el coloide en los folículos tiroideos
12 SEMANAS La cabeza está erguida El cuello está casi derecho y bien definido El oído externo se está formando y se ha desplazado hasta cerca de su posición definitiva en la cabeza El saco vltelino se ha encogido El feto deglute líquido amniótíco El feto puede responder a la estimulación de la piel	Los ovarios descienden por debajo del anillo pélvico Se produce la hormona paratiroidea La sangre puede coagular
4 **MESES** La piel es delgada, traslúcida, es fácil ver los vasos sanguíneos debajo de ella Las narinas están casi formadas El feto puede comenzar a chuparse el pulgar Los ojos se han desplazado hacia la parte frontal de la cara Las piernas son más largas que los brazos Aparece un lanugo fino en el cuero cabelludo Las uñas de la mano están bien formadas; se están formando las de los pies Aparecen los pliegues epidérmicos en los dedos y en las palmas de las manos Hay líquido amniótico en cantidad suficiente para permitir la amnio-centesls La madre puede sentir los movimientos fetales	Se forman las vesículas seminales Aparecen los surcos transversos en la superficie dorsal del cerebelo Se produce bilis en el hígado y tiñe de verde al meconlo Las glándulas gástricas hacen gemación a partir de las fóveas gástricas Comienza a formarse la grasa parda Empieza la formación de los tractos piramidales en el cerebro Comienza la hematopoyesis en la médula ósea Los ovarios contienen folículos primordiales
5 **MESES** Pliegues epidérmicos en los dedos y las plantas de los pies Comienza a depositarse la vémlx caseosa sobre la piel El abdomen comienza a protruir Se desarrollan los párpados y las cejas El lanugo cubre la mayor parte del cuerpo	Empieza la mlellnizaclón de la médula espinal Las glándulas sebáceas comienzan a funcionar La hipófisis segrega hormona tlroestimulante Los testículos comienzan a descender
6 **MESES** La piel está arrugada y roja La decidua capsular degenera a causa de la reducción de la irrigación sanguínea Se oscurecen los vellos del lanugo	Se ¡niela la secreción del surfactante La punta de la médula espinal está en el nivel de S1

Principales sucesos del desarrollo durante el período fetal *(continuación)*

Características externas	Características internas
7 MESES Los párpados comienzan a abrirse Las pestañas están bien desarrolladas Los cabellos comienzan a alargarse (más largos que el lanugo) La piel está ligeramente arrugada	Comienzan a aparecer los surcos y las circunvoluciones en el cerebro Comienza el almacenamiento de la grasa subcutánea Los testículos están descendiendo hacia el escroto Termina la eritropoyesis esplénica
8 MESES La piel es rosada y lisa Los ojos son capaces del reflejo pupllar a la luz Las uñas han alcanzado la punta de los dedos	Se produce la regresión de los vasos hialoideos del cristalino Los testículos entran en eí escroto
9 **MESES** Las uñas de los pies han alcanzado las puntas de los dedos La mayoría del lanugo se ha desprendido La piel está cubierta de vémlx caseosa El punto de unión del cordón umbilical está en el centro del abdomen Hay cerca de 1 L de líquido amniótico La placenta pesa alrededor de 500 g Las uñas de las manos se extienden más allá de las puntas de los dedos Los botones mamarios protruyen y segregan la "leche de bruja"	Se segregan mayores cantidades de surfactante pulmonar Los ovarlos todavía están por encima del anillo pélvico Los testículos han descendido del todo dentro del escroto La punta de la médula espinal está en L3 Comienza la mlelinización del cerebro

PARTE

I

DESARROLLO TEMPRANO Y RELACIÓN ENTRE EL FETO Y LA MADRE

1

PREPARACIÓN PARA LA GESTACIÓN

El embarazo humano comienza con la fusión de un huevo y un espermatozoide, pero hay una gran cantidad de preparativos que preceden a este acontecimiento. Primero, las células sexuales femeninas y masculinas deben pasar por una larga serie de cambios **(gametogénesis)** que las convierten desde los puntos de vista genético y fenotípi-co en **gametos** maduros, que son capaces de tomar parte en el proceso de la fecundación. A continuación, los gametos deben liberarse de las gónadas y encontrar su camino hacia la parte lateral de la trompa de Falopio, donde normalmente tiene lugar la fecundación. Por último, el huevo fecundado, cuyo nombre apropiado ahora es el de **embrión,** ha de entrar en el útero, donde se sumerge en la capa de revestimiento interno del útero **(implantación)** para ser nutrido por la madre. Todos estos sucesos implican las interacciones entre los gametos o el embrión y el organismo adulto en el cual están alojados; la mayoría de esas interacciones están mediadas o bajo la influencia de las hormonas de los padres. Este capítulo se centra en la gametogénesis y en las modificaciones hormonales del organismo que permiten que se produzca la reproducción.

GAMETOGÉNESIS

La gametogénesis suele dividirse en cuatro fases: 1) el origen extraembrionario de las células germinales y su migración hacia las gónadas, 2) un aumento en el número de células germinales por mitosis, 3) una reducción del número de cromosomas en virtud de la meiosis y 4) la maduración estructural y funcional de los óvulos y los espermatozoides. La primera fase de la gametogénesis es idéntica en los machos y en las hembras, mientras que existen claras diferencias entre los patrones de los dos sexos para las últimas tres fases.

Fase 1: origen y migración de las células germinales

Las **células germinales primordiales,** los precursores de los gametos que son reconocibles más precozmente, tienen su origen fuera de las gónadas y migran hacia ellas durante el desarrollo embrionario temprano. Las células germinales primordiales humanas se reconocen fácilmente 24 días después de la fecundación en la hoja endodérmica del saco vitelino (figura l -1 A) gracias a su gran tamaño y su elevado contenido de la enzima fosfatasa alcalina. En el ratón se han detectado de modo aún más precoz (pág. 377). Las células germinales salen del saco vitelino y pasan al epitelio del intestino posterior; desde allí migran a través del mesenterio dorsal hasta alcanzar los primordios de las gónadas (figura 1-1 B). En el ratón se calcula que unas cien células salen del saco vitelino y, en virtud de la división mitófica (de seis a diez series de división celular), cerca de 4.000 células primordiales entran en las gónadas primitivas.

Las células germinales primordiales extraviadas que se alojan en localizaciones extragonadales por lo general mueren, pero si sobreviven pueden convertirse en **teratomas.** Los teratomas son tumores raros que contienen mezclas aleatorias de tejidos altamente diferenciados como piel, cabello, cartílago e incluso dientes (figura 1-2). Se encuentran en el mediastino, la región sacrococcígea y la región oral.

Fase 2: aumento del número de células germinales por mitosis

Una vez que llegan a las gónadas, las células germinales primordiales comienzan una fase de proliferación mitótica rápida. En la división mitótica, cada célula germinal produce dos progenies **diploides** iguales desde el punto de vista genético. A través de varias series de divisiones mitóticas el número de células germinales primordiales aumenta de forma exponencial desde cientos hasta millones. El patrón de la proliferación mitótica difiere apreciablemente entre las células germinales masculinas y las femeninas. Las **oogonias,** como se denominan las células germinales femeninas con actividad mitótica, pasan por un período de intensa mitosis en el ovario embrionario desde el segundo hasta el quinto mes de la gestación en los seres humanos. Durante este período la población de células germinales aumenta desde sólo unos pocos miles hasta cerca de siete millones (figura 1-3). Esta ci-

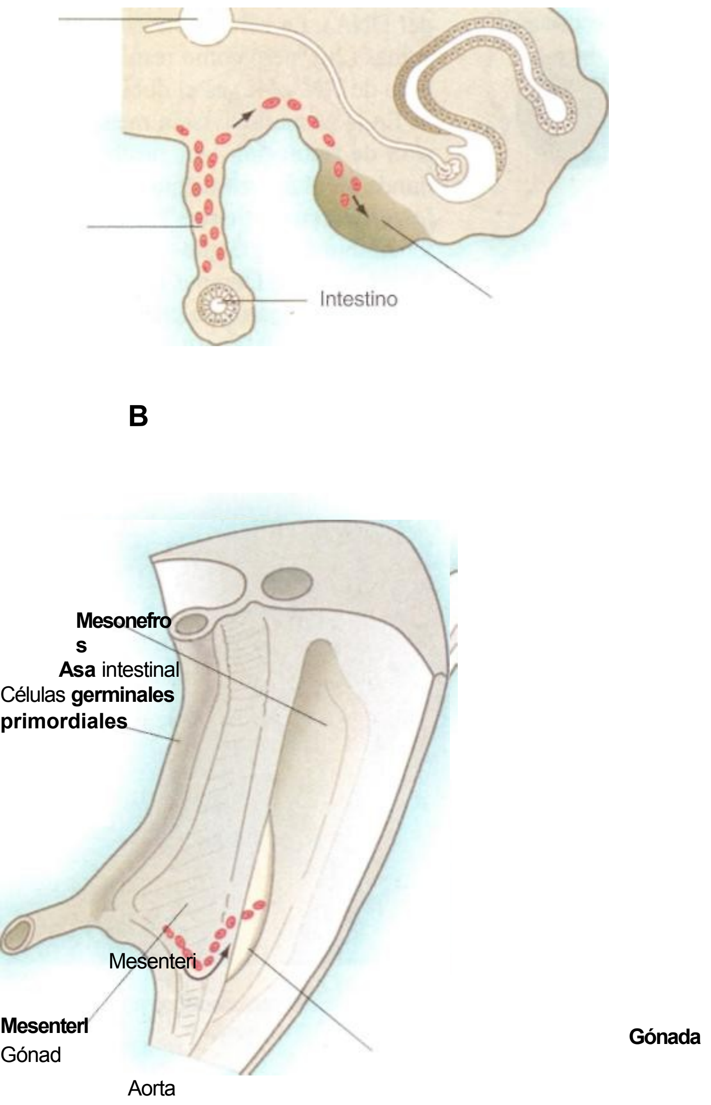


Figura 1-1 Origen y migración de las células germinales primordiales en el embrión humano, A. Locallzación de las células germinales primordiales en el embrión humano de 16 somltas, B. vía de la migración *(flecha)* a través del mesenterio dorsal, C. sección transversa que muestra la vía de la migración *(flechas)* a través del mesenterio dorsal y hasta el interior de la gónada.

fra representa el número máximo de células germinales que nunca habrá en los ovarios adultos. Poco tiempo después gran cantidad de oogonias sufren una degeneración natural denominada **atresia.** La atresia de las células germinales es una característica continua del panorama histológico del ovario humano hasta la menopausia.

Las **espermatogonias** del varón, que son las similares de las oogonias, siguen un patrón de proliferación mitótica que difiere en gran medida del de la mujer. La mitosis también comienza pronto en el testículo embrionario, pero en contraste con las células germinales femeninas, las masculinas conservan la capacidad de dividirse durante toda la vida. Los túbulos seminíferos de los testículos están tapizados por una población germinativa de espermatogonias. A partir de la pubertad, las subpoblaciones de espermatogonias presentan oleadas periódicas de mitosis. La progenie de estas divisiones entra en meiosis en grupos sincrónicos. Este patrón de mitosis de las espermatogonias continúa durante toda la vida.

Fase 3: reducción del número de cromosomas durante la meiosis

Etapas de la meiosis

La importancia biológica de la meiosis en el ser humano es igual que en otras especies. De relevancia primordial son:

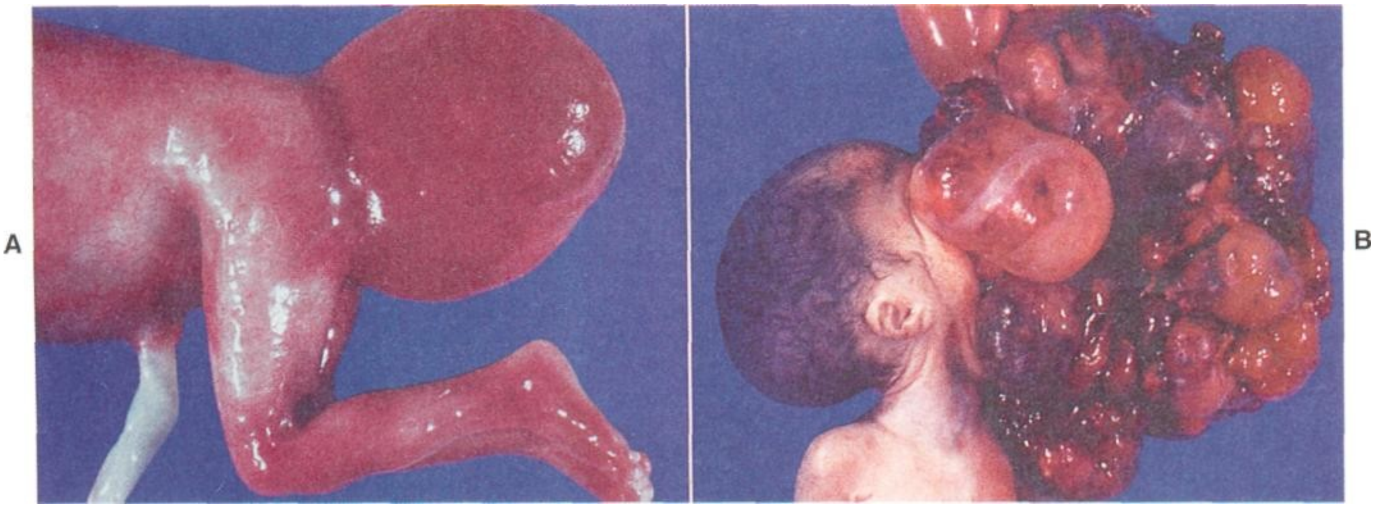


Figura 1-2 A. Teratoma sacrococcígeo en un feto, B. teratoma orofaringeo masivo (cortesía de M. Barr, Ann Arbor, Michigan).

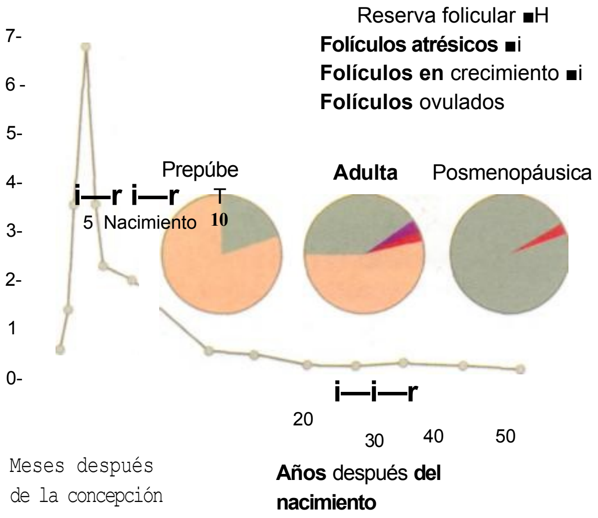


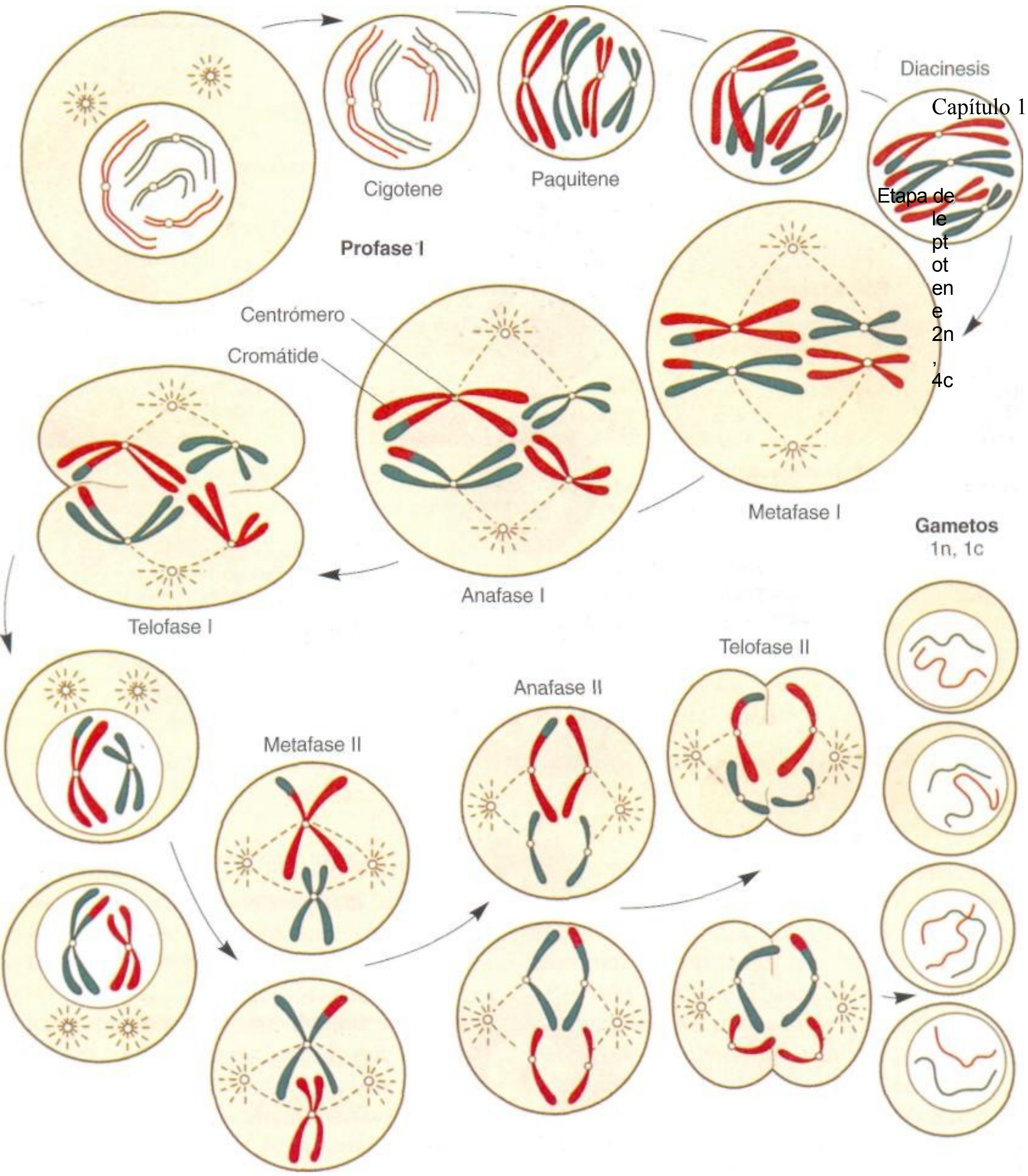
Figura 1-3 Cambios en el número de células germinales y proporciones de los diferentes tipos de folículos en el ovario humano con el aumento de la edad (basado en estudios realizados por Baker TG. En Austin CR, Short RV: *Germ cells and fertilization [reproduction in mammals],* vol. 1, Cambridge, Inglaterra, 1970, Cambridge University Press, pág. 20; y Goodman AL, Hodgen GD: *Recent Progr Hormone Res* 39: 1-73, 1983).

1) la reducción del número de cromosomas del diploide (2n) al **haploide** (ln) de manera que puede mantenerse el número de cromosomas propio de la especie de generación en generación, 2) redistribución independiente de los cromosomas maternos y paternos para una mejor mezcla de las características genéticas, y 3) distribución adicional de la información genética materna y paterna mediante el proceso de entrecruzamiento durante la primera división meiótica.

La meiosis comprende dos grupos de divisiones (figura 1-4). Antes de la primera división meiótica, ya ha tenido lugar la replicación del ácido desoxirribonucleico (DNA), de manera que al comienzo de la meiosis la célula es 2n, 4c (en esta convención, **n** es el número de cromosomas de la especie y **c** es la cantidad de DNA en un juego sencillo [n] de cromosomas antes de que haya tenido lugar la replicación del DNA). La célula contiene el número normal de cromosomas (2n), pero como resultado de la replicación su contenido de DNA (4c) es el doble de la cantidad normal (2c).

En la primera división meiótica, que suele llamarse **división de reducción,** una profase prolongada (figura 1 -4) redunda en el apareamiento de los cromosomas homólogos y los **entrecruzamientos** frecuentes, cuyo resultado es el intercambio de segmentos entre los miembros de los cromosomas pareados. Durante la metafase de la primera división meiótica, los pares de cromosomas (tetradas) se alinean en el plano de metafase (ecuatorial) de manera que en la anafa-se I un cromosoma de uno de los pares homólogos se desplaza hacia un polo del huso y el otro cromosoma se desplaza hacia el polo opuesto. Esta es una de las principales diferencias entre la división meiótica y la mitótica. En la anafase de la mitosis, el centrómero entre las cromátides hermanas de cada cromosoma se divide después de que los cromosomas se han alineado en el plano ecuatorial de la metafase, y una cromátide de cada uno de los cromosomas migra hacia cada polo del huso mitótico. El resultado es que las células hijas son genéticamente iguales después de una división mitótica. Cada célula hija de la primera división meiótica contiene el número haploide (ln) de cromosomas, pero cada cromosoma todavía consta de dos cromátides (2c) conectadas por el centrómero. No se requiere una nueva duplicación del DNA cromosómico entre la primera y la segunda división meiótica porque cada célula hija haploide resultante de la primera división meiótica ya contiene cromosomas en estado duplicado.

La segunda división meiótica, denominada **división ecuacional,** es similar a una mitosis ordinaria, excepto que


Diacinesis
Cigotene
Paquitene
Profase I
Centrómero
Cromátide
Metafase I
Anafase I
Telofase I
Gametos
1n, 1c
Telofase II
Anafase II
Metafase II

Etapa de leptotene 2n, 4c

D

Profase II

pl
ot
en
e

Figura 1-4 Resumen de las principales etapas de la meiosls en una célula germinal generalizada.

antes de la división la célula es haploide (ln, 2c). Cuando los cromosomas se alinean a lo largo del plano ecuatorial en la metafase II, los centrómeros que están entre las cromátides hermanas se dividen, y esto permite que las cromátides hermanas de cada cromosoma migren hacia polos opuestos del huso durante la anafase II. Cada célula hija de la segunda división meiótica es haploide verdadera (ln, le).

Meiosis en las células femeninas

El período de la meiosis comprende otras actividades celulares además de la redistribución del material cromosómico.

A medida que las oogonias entran en la primera división meiótica, durante el período fetal, se denominan **oocitos primarios.**

La meiosis en la mujer es un proceso muy lento. A medida que los oocitos primarios entran en la etapa de diplotene de la primera división meiótica en los primeros meses que siguen al nacimiento, se produce el primero de los dos bloques del proceso meiótico (figura 1-5). La fase suspendida de la diplotene de la meiosis es el período durante el cual el oocito primario se prepara para las necesidades del embrión. En los oocitos de los anfibios y de otros vertebrados inferiores, que han de desarrollarse fuera del organismo materno y

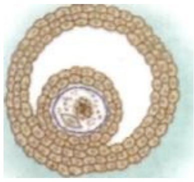
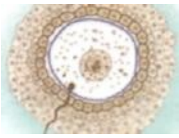
Edad	**Histología folicular**		**Sucesos meióticos en el óvulo**	**Complemento cromosómico**
Período fetal	No hay folículo		Oogonia	2n, 2c
			Mitosis	
Antes o al momento del nacimiento	Folículo primordial		Oocito primario	2n, 4c
			Meiosis en progreso	
Después del nacimiento	Folículo primario		Oocito primario	2n, 4c
			Detenido en la etapa diplotene de la primera división meiótica	
Después de la puPertad	Folículo secundario		Oocito primario	2n, 4c
			Se completa la primera división meiótica, comienza la segunda división meiótica	
Folículo terciario			Oocito secundario + Primer cuerpo polar	1n, 2c
			Ovulación	
Óvulo ovulado			Oocito secundario Primer cuerpo polar	1n, 2c
			Detenido en la metafase II	
			Fecundación - se completa la segunda división meiótica	
Óvulo fecundado			Óvulo fecundado + Segundo cuerpo polar	1n, 1c + espermatozoide

Figura 1-5 Resumen de los principales acontecimientos en la oogénesis y el desarrollo folicular humanos.

a menudo en un ambiente hostil, supone una gran ventaja que las primeras etapas del desarrollo ocurran con mucha rapidez para que se alcance lo más pronto posible la etapa de locomoción y alimentación independientes. Estas condiciones requieren una estrategia de almacenamiento de los materiales necesarios para el desarrollo inicial bastante antes de la ovulación y la fecundación porque los procesos sintéticos normales no serían lo suficientemente rápidos como para producir los materiales requeridos para el embrión en veloz división. En estas especies, se acumula la yema, se amplifican los genes para producir ácido ribonucleico ribosómico (RNAr) y se sintetizan y almacenan muchos tipos de moléculas de RNA en una forma inactiva para usarlos más adelante.

El sustrato morfológico para la síntesis del ácido ribonucleico (RNA) en el oocito del anfibio está representado por los cromosomas en cepillo que se caracterizan por muchas asas prominentes de DNA extendido en las cuales se sintetizan moléculas de RNA mensajero (RNAm). Los genes amplificados para la producción del RNAr se manifiestan por

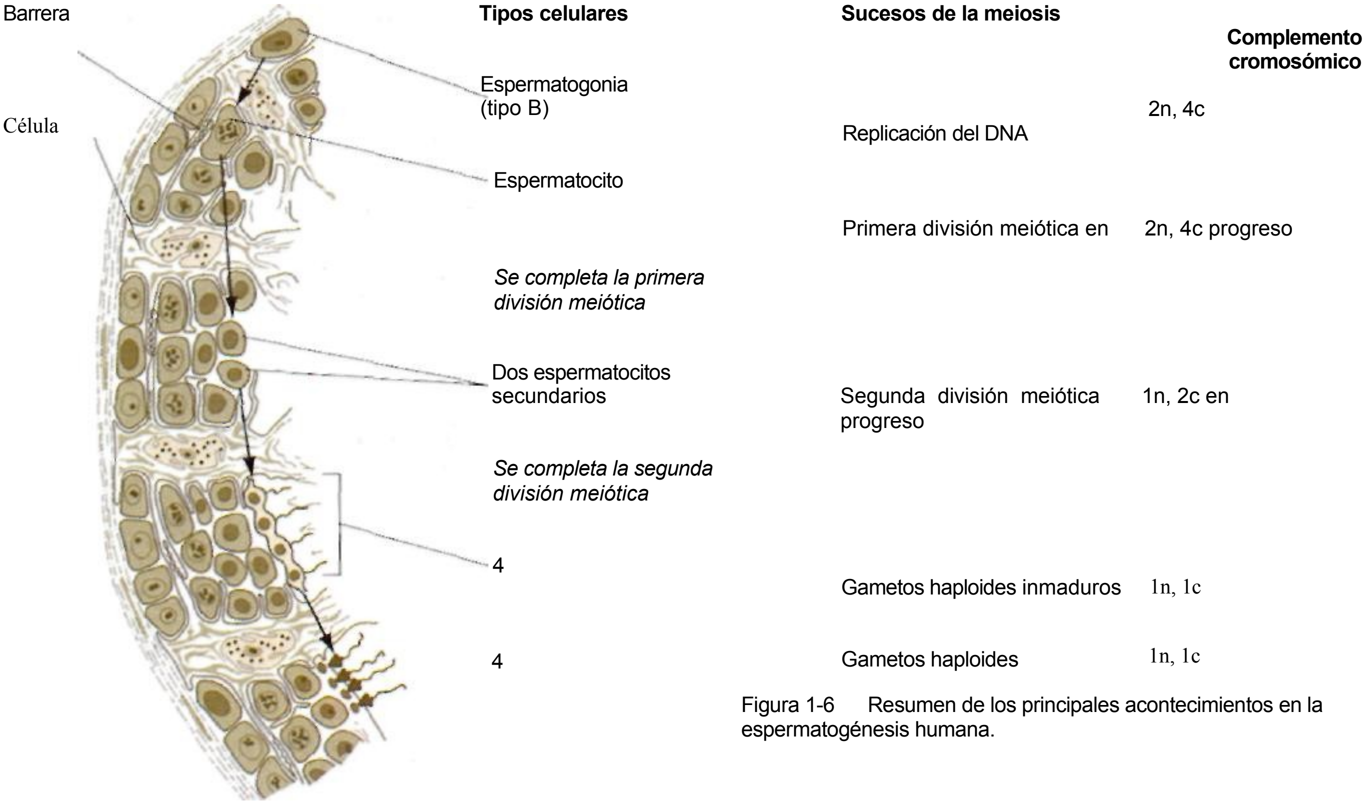

Barrera
Célula
Tipos celulares
Espermatogonia (tipo B)
Espermatocito
Se completa la primera división meiótica
Dos espermatocitos secundarios
Se completa la segunda división meiótica
4
4
Sucesos de la meiosis
Complemento cromosómico
2n, 4c
Replicación del DNA
Primera división meiótica en
2n, 4c progreso
Segunda división meiótica progreso
1n, 2c en
Gametos haploides inmaduros
1n, 1c
Gametos haploides
1n, 1c

Figura 1-6 Resumen de los principales acontecimientos en la espermatogénesis humana.

la presencia de 600 a mil nucléolos en el interior del núcleo. Los oocitos primarios también se preparan para la fecundación mediante la producción de varios miles de granulos corticales, que son de gran importancia durante este proceso (capítulo 2).

El oocito de los mamíferos se prepara durante un período embrionario inicial, el cual es más prolongado que el de los anfibios y tiene lugar en el ambiente nutricio del tracto reproductor de la madre. Por tanto, no se enfrenta con la necesidad de almacenar una cantidad tan grande de materiales como en el caso de los óvulos de los vertebrados inferiores; en consecuencia, el aumento de la yema es desdeñable. No obstante, algunas evidencias señalan que hay un nivel bajo de amplificación del DNA ribosómico (DNAr) (2 a 3 veces) en los oocitos del ser humano en diplotene, lo cual sugiere que también se requiere algún grado de planificación molecular anticipada para sostener la división inicial en el ser humano. La presencia de 20 a 40 pequeños micronúcleos (2 um) que contienen RNA (nucléolos en miniatura) en cada núcleo de oocito se correlaciona con la información molecular.

El análisis de la acumulación de RNA en los oocitos de mamíferos se basa principalmente en los resultados obtenidos en el ratón, en el cual hay algo de acumulación de RNA que comienza durante la etapa de diplotene. Los cromosomas del ser humano en diplotene no parecen estar organizados en una verdadera configuración en cepillo, y parece improbable la síntesis de cantidades masivas de RNA. El oocito de mamífero en desarrollo (ratón) produce l() mil veces menos RNAr y mil veces menos RNAm que su homólogo anfibio. No obstante, hay una acumulación constante de RNAm y una acumulación proporcional de RNAr. Estas cantidades de RNA derivado de la madre parecen ser suficientes para llevar el óvulo fecundado a través de las primeras dos divisiones, después de lo cual el genoma embrionario asume el control de los procesos de síntesis macromoleculares.

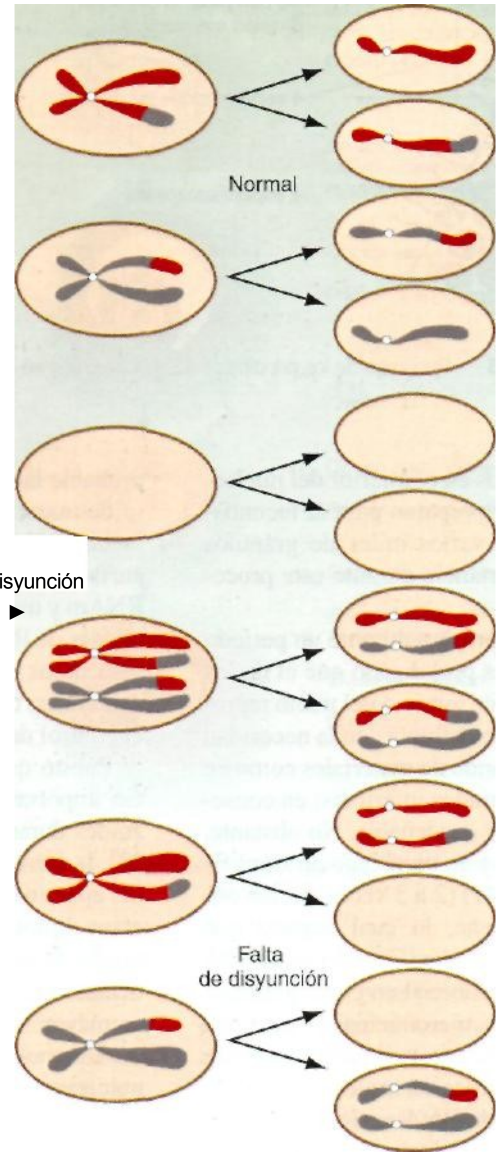
Puesto que los granulos corticales desempeñan un papel tan importante en evitar que entren demasiados espermatozoides durante la fecundación en los óvulos humanos (pág. 33), la formación de los granulos corticales (principalmente del aparato de Golgi) sigue siendo una de las funciones de la etapa diplotene que se preserva en los seres humanos. En el oocito de ratón se producen alrededor de 4.500 granulos corticales. En el oocito humano es probable un número un poco mayor.

A menos que degeneren, todos los oocitos primarios permanecen detenidos en la etapa de diplotene de la meiosis hasta la pubertad. Durante los años fértiles, un número pequeño (10 a 30) de oocitos primarios completan la primera división meiótica con cada ciclo menstrual y comienzan a desarrollarse aún más. Los otros oocitos primarios permanecen detenidos en la etapa de diplotene, algunos durante 50 años.

CORRELACIÓN CLÍNICA 1-1

Trastornos de la meiosis que tienen como resultado aberraciones cromosómicas

En ocasiones los cromosomas no pueden separarse durante la meiosis, fenómeno conocido como **falta de disyunción.** El resultado es que un gameto hijo haploide contiene ambos componentes de un par de cromosomas para un total de 24 cromosomas, mientras que el otro gameto haploide contiene sólo 22 cromosomas (figura 1-7). Cuando dichos gametos se combinan con gametos normales del sexo opuesto (que tienen 23 cromosomas), los embriones resultantes contienen 47 cromosomas (en los que hay una **trisomía** de un cromosoma) o 45 cromosomas (en los que hay una **monosomía** de un cromosoma); en el capítulo 7 se resumen los síndromes específicos asociados con la falta de disyunción de los cromosomas. El término genérico que se da a la afección caracterizada por un número anormal de cromosomas es **aneuploidía.**



Primera división meiótica
Segunda división meiótica
Gametos
Número de cromosomas
Normal
Normal
Falta de disyunción ▶
Falta
de disyunción

Profase 23
pares de cromosomas
Normal

23
24
23
24
23
24
23
22
22
22
22
24

Figura 1-7 Posibilidades de falta de disyunción. *Flecha superior:* divisiones meioticas normales, *flecha media:* falta de disyunción durante la primera división meiótica, *flecha inferior:* falta de disyunción durante la segunda división meiótica.

CORRELACIÓN CLÍNICA 1-1

Trastornos de la meiosis que tienen como resultado aberraciones cromosómicas *(continuación)*

En otros casos, parte de un cromosoma puede ser **trans-locada** a otro cromosoma durante la meiosis, o parte de un cromosoma puede sufrir una **deleción.** Así mismo, a veces se presentan duplicaciones o inversiones de partes de cromosomas durante la meiosis. Estas afecciones pueden redundar en síndromes similares a los que se observan después de la falta de disyunción de cromosomas completos. En algunas circunstancias (por ejemplo, la fecundación simultánea por dos espermatozoides, falta de separación del segundo cuerpo polar respecto del oocito durante la segunda división meiótica), las células del embrión contienen más de dos múltiplos del número haploide de cromosomas **(poliploidía).**

Las anomalías cromosómicas son la causa subyacente de un alto porcentaje de abortos espontáneos durante las primeras semanas de la gestación. Más del 75% de los abortos espontáneos que se producen antes de la segunda semana y más del 60% de los que suceden durante la primera mitad de la gestación contienen anomalías cromosómicas que van desde trisomías de cromosomas individuales hasta poliploidía global. Aunque la incidencia de las anomalías cromosómicas disminuye con los partos de fetos muertos (mortinatos) que ocurren después del quinto mes de embarazo, se acerca al 6%, una incidencia diez veces mayor de la del 0,5% de los bebés vivos que nacen con anomalías cromosómicas. Cuando se asesora a los padres que han tenido un mortinato o un aborto espontáneo, puede ser útil mencionarles que de esta forma la naturaleza elimina a un embrión destinado a tener graves anomalías.

Con la terminación de la primera división meiótica poco antes de la ovulación, resultan dos progenies celulares desiguales. Una es una célula grande llamada **oocito secundario** y la otra es una célula pequeña que carece de función y se llama **primer cuerpo polar** (figura l-5). Los oocitos secundarios comienzan la segunda división meiótica, pero de nuevo el proceso de la meiosis se detiene, esta vez en la meta-fase. El estímulo para la liberación respecto de este bloqueo de la meiosis es la fecundación por un espermatozoide. Los oocitos secundarios no fecundados no pueden terminar la segunda división meiótica. Ésta última también es desigual: una de las células hijas de nuevo se ve relegada a convertirse en un segundo cuerpo polar pequeño y sin función. El primer cuerpo polar también puede dividirse durante la segunda división meiótica.

Meiosis en las células germinales masculinas

La meiosis en el macho no comienza sino después de la pubertad. En contraste con el oocito primario de la hembra, no todas las espermatogenias entran en la meiosis al mismo tiempo. En realidad, gran cantidad de espermatogenias permanecen en el ciclo mitótico durante gran parte de la vida reproductora del macho. Una vez que la progenie de una espermatogenia ha entrado en el ciclo de la meiosis como **espermatocitos primarios,** tardan varias semanas en pasar por la primera división meiótica (figura l-6). El resultado de esta primera división es la formación de dos **espermatocitos secundarios,** que entran de inmediato en la segunda división meiótica. Cerca de ocho horas más tarde se ha terminado esta fase y quedan cuatro **espermátides** haploides (ln, le) que forman la progenie de un solo espermatocito primario. La longitud total de la espermatogénesis humana es de 64 días.

Los trastornos que pueden presentarse durante la meiosis y que producen aberraciones cromosómicas se discuten en la Correlación clínica l-l.

Fase 4: maduración estructural y funcional final de los óvulos y los espermatozoides

Ovogénesis

De los casi dos millones de oocitos primarios presentes en los ovarios al nacimiento, sólo sobreviven hasta la pubertad alrededor de 40.000 (todos ellos detenidos en la etapa de diplotcne de la primera división meiótica). De este número, aproximadamente 400 (uno por cada ciclo menstrual) se ovulan en realidad. El resto de los oocitos primarios degeneran sin salir del ovario, pero muchos de ellos se desarrollan un poco más antes de tornarse atrésicos.

El óvulo con las células que lo circundan se denomina **folículo.** La maduración del óvulo está íntimamente ligada al desarrollo de esta cubierta de células. Por tanto, un enfoque útil en el estudio de la ovogénesis es considerar el desarrollo del óvulo y sus células circundantes como una unidad integrada.

En el embrión las oogonias están desnudas, pero una vez que comienza la meiosis, las células del ovario rodean parcialmente a los oocitos primarios para formar los **folículos primordiales** (figura l -5). Al nacimiento, los oocitos primarios están investidos con una o dos capas completas de células foliculares, y el complejo del oocito primario con las células foliculares (células de la granulosa) recibe el nombre

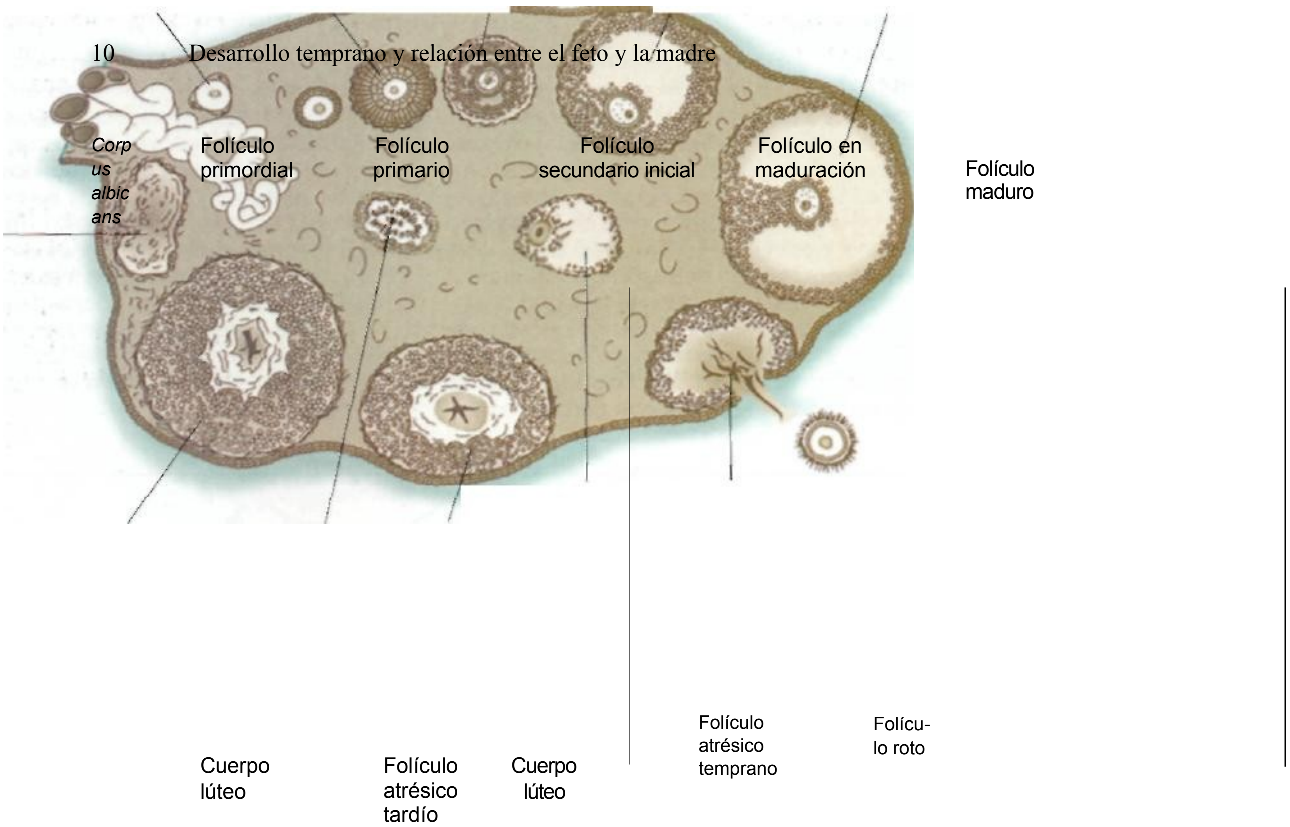

Corpus albicans
Folículo primordial
Folículo primario
Folículo secundario inicial
Folículo en maduración
Folículo maduro
Cuerpo lúteo
Folículo atrésico tardío
Cuerpo lúteo
Folículo atrésico temprano
Folícu-lo roto

Figura 1-8
Secuencia de la maduración de los folículos en el interior del ovario, comenzando con el folículo primordial y terminando con la formación del *corpus albicans.*

de **folículo primario** (figura l-8). Tanto el oocito como las células foliculares que lo rodean desarrollan microvellosidades prominentes y uniones comunicantes *(gap junctions),* que conectan los dos tipos celulares.

Las uniones comunicantes permiten el intercambio de aminoácidos y metabolitos de la glucosa que se requieren para el crecimiento del oocito. Hay considerables evidencias que señalan que las células foliculares segregan un **factor inhibitorio de la meiosis** responsable de mantener la primera detención de la meiosis en la etapa de diplotcne. El factor inhibitorio se transfiere de las células foliculares al oocito a través de las uniones comunicantes que las conectan. La liberación de la inhibición meiótica poco antes de la ovulación se asocia con el pico de la hormona luteinizante y la posterior interrupción de las conexiones de las uniones comunicantes. El oocito también parece influir en el desarrollo de las células foliculares que lo rodean, en especial en los folículos maduros. Las funciones foliculares que dependen de las interacciones entre el oocito y las células foliculares que lo rodean se resumen en el cuadro l-1.

A medida que se consolida el folículo primario, se forma una membrana no celular translúcida y prominente llamada la **zona pelúcida** entre el oocito primario y las células foliculares que lo circundan (figura l-9). Las conexiones de las microvellosidades entre el oocito y las células foliculares se mantienen a través de la zona pelúcida. En los roedores, el óvulo sintetiza casi por completo los componentes caracterizados de la zona pelúcida (tres glucoproteínas y glicosaminoglicanos); pero en algunos mamíferos, las células foliculares también pueden aportar materiales a ésta. La zona pelúcida contiene receptores de espermatozoides y otros componentes importantes para la fecundación y el desarrollo inicial posterior a la misma (las funciones de estas moléculas se exponen en mayor detalle en el capítulo 2).

En los años previos a la pubertad muchos de los folículos primarios se agrandan, principalmente a causa de un aumento de tamaño del oocito y del número de células foliculares.

Cuadro 1-1 Procesos funcionales en los folículos ováricos que dependen de factores intercambiados entre los oocitos y las células foliculares

FUNCIONES DE LOS OOCITOS QUE DEPENDEN DE FACTORES PROCEDENTES DE LAS CÉLULAS DE LA GRANULOSA
Metabolismo
Crecimiento
De

tención de la meiosis

Maduración

FUNCIONES DE LAS CÉLULAS DE LA GRANULOSA QUE DEPENDEN DE FACTORES PROCEDENTES DE LOS OOCITOS

Proliferación

Diferenciación

Organización del folículo

Expansión del cúmulo

De Eppig JJ: fi/oessays 13:569-574,1991.

Una membrana basal llamada **membrana granulosa** rodea a las células epiteliales **de la granulosa** del folículo primario. La membrana granulosa forma una barrera para los capilares y, como resultado, tanto el oocito como las células de la granulosa dependen de la difusión de oxígeno y nutrientes para su supervivencia.

Un juego adicional de cubiertas celulares, derivadas del tejido conectivo ovárico **(estroma),** comienza a formarse alrededor del folículo en desarrollo después de que tiene dos o tres capas celulares de espesor. Esta cubierta, conocida inicialmente como la **teca folicular,** más adelante se diferencia en dos capas: la **teca interna** altamente vascularizada y glandular, y la **teca externa,** que es una cápsula exterior más parecida al tejido conectivo. Parece ser que las células iniciales de la teca segregan un **factor de angiogénesis,** que estimula el crecimiento de vasos sanguíneos en esta capa. Este soporte nutricio facilita el crecimiento del folículo.

El desarrollo inicial del folículo tiene lugar sin que haya una influencia importante de las hormonas, pero a medida que se aproxima la pubertad, la maduración folicular continúa requiere la acción de la hormona gonadotrópica hipofisiaria **hormona folículo-estimulante (FSH)** sobre las células de la granulosa, que para este momento han desarrollado receptores de FSH en sus superficies (figura l-9). Después de que la FSH que se transporta por la sangre se ha unido a los receptores de FSH, las células estimuladas de la granulosa producen pequeñas cantidades de **estrógenos.** La indicación más evidente del desarrollo ulterior de algunos de los folículos es la formación de un *antro,* que es una cavidad llena de líquido denominado **líquido folicular.** Al comienzo el

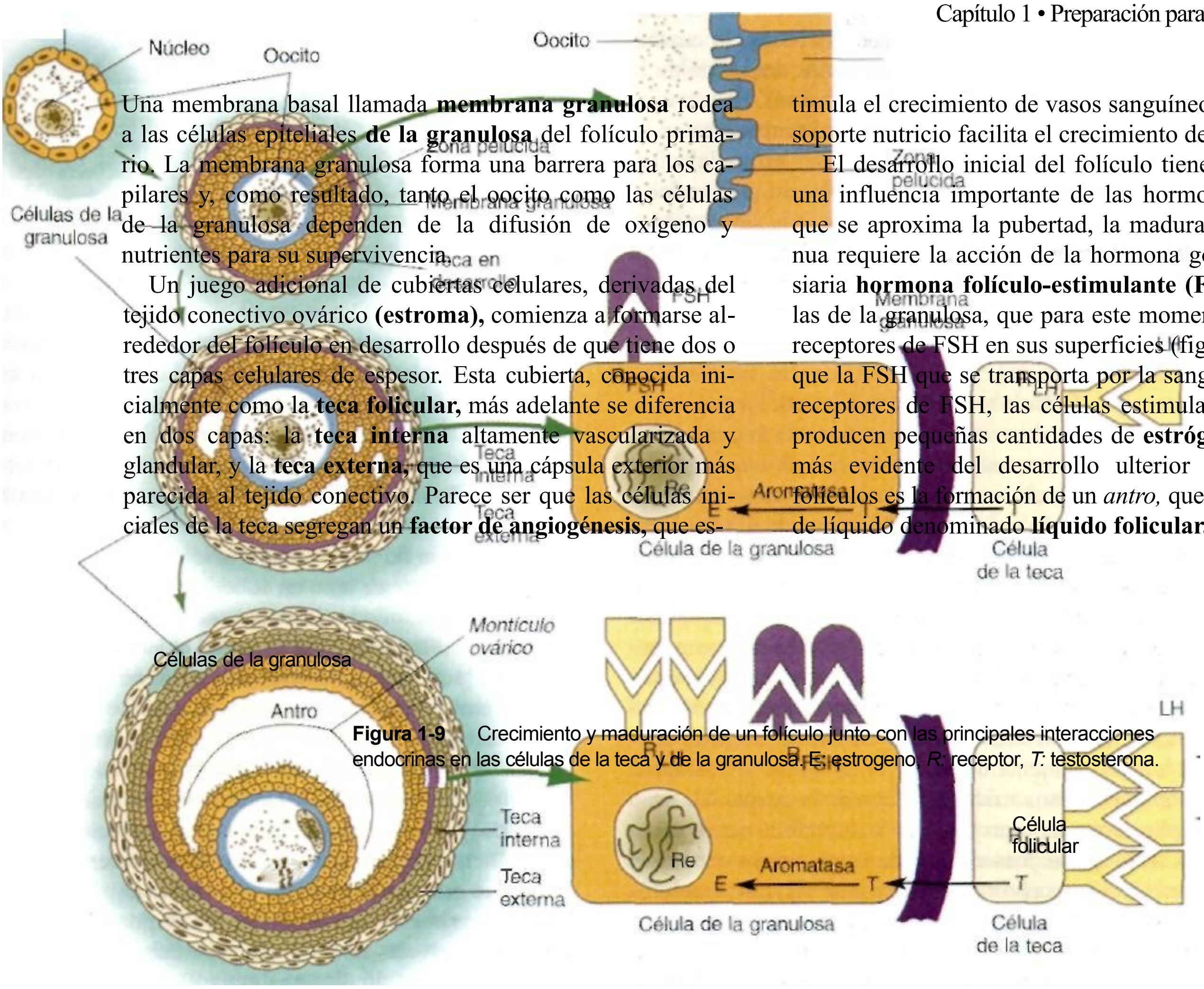

Núcleo
Oocito
Oocito
Zona pelúcida
Membrana granulosa
Células de la granulosa
Teca en desarrollo
FSH
Membrana granulosa
Zona pelúcida
LH
R
E
Aromatasa
T
Teca interna
Teca externa
Célula de la granulosa
Célula de la teca
Células de la granulosa
Montículo ovárico
Antro
Re
LH
Célula folicular
Vasos sanguíneo

Figura 1-9 Crecimiento y maduración de un folículo junto con las principales interacciones endocrinas en las células de la teca y de la granulosa. E: estrogeno, *R:* receptor, *T:* testosterona.

líquido antral se forma por las secreciones de las células foliculares y más tarde se forma principalmente como un transudado procedente de los capilares del lado externo de la membrana granulosa. Con la aparición del antro, el folículo recibe el nombre de **folículo secundario.**

El aumento de tamaño del folículo resulta en gran parte de la proliferación de las células de la granulosa. El estímulo directo para proliferación dicha es una **proteína de activación,** la **activina,** miembro de la familia de las **moléculas de activación** *(signaling molecules)* del **factor (3 de transformación del crecimiento (TGF-(3)** (tabla 5-2). La acción local de la activina es potenciada por de la FSH.

En respuesta al estímulo de las hormonas hipofisiarias, los folículos secundarios producen grandes cantidades de hormonas esteroideas. Las células de la teca interna poseen receptores para la **hormona luteinizante (LH),** también segregada por la hipófisis anterior (figura 1-14). Las células de la teca interna producen **andrógenos** (por ejemplo, testosterona) que pasan a través de la membrana granulosa hacia las células de la granulosa. La influencia de la FSH induce a las células de la granulosa a sintetizar la enzima **(aromatasa)** que convierte los andrógenos derivados de la teca en estrógenos (sobre todo 17(3-estradiol). El estradiol no sólo deja el folículo para ejercer importantes efectos en otras partes del organismo, sino que también estimula la formación de receptores de LH en las células de la granulosa. Por medio de este mecanismo las células foliculares pueden responder al gran pico de LH que precede inmediatamente a la ovulación (figura 1-15).

Bajo las múltiples influencias hormonales, el folículo aumenta de tamaño rápidamente (figuras 1 -9 y 1 -10) y empieza a hacer relieve en la superficie del ovario. En este punto, se denomina **folículo terciario (De Graaf).** La meiosis se reanuda entre unas diez y doce horas antes de la ovulación.

El óvulo, ahora un oocito secundario, está localizado en un pequeño montículo de células conocido como *cumulus oophorus* (montículo ovárico) que sitúa en un lado del antro muy desarrollado. El oocito parece segregar uno o varios factores que pasan a través de las uniones comunicantes hacia las células que rodean al *cumulus.* Este factor capacita a las células del *cumulus* para responder a las hormonas gonadotrópicas con la secreción de ácido hialurónico, cuyo resultado es una expansión del *cumulus* ovárico. En armonía con los cambios internos inducidos por las hormonas, el diámetro del folículo aumenta desde cerca de 6 mm al comienzo de la segunda semana hasta casi 2 cm en la ovulación.

El folículo terciario protruye en la superficie del ovario a manera de ampolla. Las células de la granulosa contienen gran cantidad de receptores de LH y de FSH; los receptores de LH abundan en las células de la teca interna. Las células foliculares segregan gran cantidad de estradiol (figura 1-15), que prepara a otras regiones del tracto reproductor femenino para el transporte de los gametos. Dentro del antro, el líquido folicular contiene: 1) un complemento de proteínas similar al observado en el suero pero en menor concentración, 2) hasta 20 enzimas, 3) hormonas disueltas, incluidas FSH, LH y esteroides; y 4) proteoglicanos. La fuerte carga negativa de los proteoglicanos atrae moléculas de agua; cuanto mayor sea la cantidad de proteoglicanos segregados, así mismo aumentará el volumen del líquido antral. El folículo ahora está preparado para la ovulación y espera el estímulo del pico prcovulatorío de la FSH y la LH liberadas por la adenohipófisis.

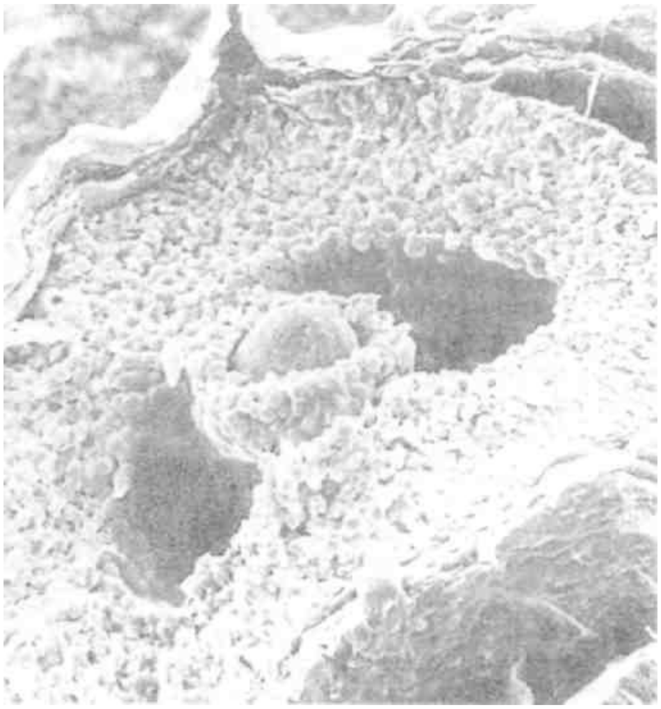


Figura 1-10 Microfotografía electrónica de barrido de un folículo maduro en el ovario de la rata. El oocito esférico *(centro)* está rodeado por células más pequeñas de la corona radiada, que se proyecta hacia el antro (x 840) (cortesía de R Bagavandoss, Ann Arbor, Michigan).

Aunque aún no se ha comprendido del todo la razón por la cual normalmente sólo un folículo madura hasta el punto de la ovulación, algunos aspectos de la selección se han ido aclarando. Al comienzo del ciclo hasta 50 folículos comienzan a madurar, pero sólo unos tres alcanzan un diámetro de hasta 8 mm. El crecimiento folicular inicial es independiente de las gonadotropinas, pero la continuación del crecimiento depende de un nivel "tónico" mínimo de gonadotropinas, en especial FSH. Durante la fase del crecimiento inducido por las gonadotropinas, un folículo dominante que aumenta de tamaño se vuelve independiente de la FSH y segrega grandes cantidades de **inhibina** (pág. 20). La inhibiría suprime la secreción de FSH por la hipófisis y, cuando los niveles de FSH caen por debajo del umbral tónico, los demás folículos en desarrollo (que todavía dependen de la FSH para mantenerse) sufren atresia. El folículo dominante adquiere su *"status"* unos siete días antes de la ovulación. También puede segregar una sustancia inhibitoria que actúa directamente sobre los demás folículos en crecimiento.

Espermatogénesis

La espermatogénesis empieza en los túbulos seminíferos de los testículos después del comienzo de la pubertad. En el sentido más amplio, el proceso se inicia con la proliferación initótica de las espermatogonias. En la base del epitelio seminífero hay varias poblaciones de espermatogonias. Las espermatogonias de tipo A representan a la población de células precursoras que a través de la mitosis mantiene el número apropiado de espermatogonias durante toda la vida; éstos dan lugar a las espermatogonias de tipo B que están destinadas a abandonar el ciclo mitótico y comenzar la mciosis. Muchas espermatogonias y su descendencia celular están conectadas mediante puentes citoplásmicos intercelulares que pueden ser fundamentales para el mantenimiento del desarrollo sincrónico de grandes grupos de células espermáticas.

Todas las espermatogonias están ancladas en la base del epitelio seminífero por procesos entrelazados de las células de Sertoli, que son células muy complejas distribuidas regularmente por toda la periferia del epitelio seminífero y que ocupan cerca del 30% de su volumen (figura l-6). A medida que la progenie de las espermatogonias de tipo B (llamados *espermatocitos primarios)* terminan la etapa de leptotene de la primera división meiótica, cruzan la barrera de las células de Sertoli hacia el interior del túbulo seminífero. Esta traslocación se logra mediante la formación de una nueva capa de procesos de las células de Sertoli por debajo de estas células, seguida un poco más tarde por la disolución de la capa original que se encontraba entre ellas y el interior del túbulo seminífero. Los procesos de las células de Sertoli están muy juntos y forman una barrera inmunológica (la barrera hematotesticular [figura l-6]) entre las células espermáticas en formación y el resto del organismo, incluidas las espermatogonias. Una vez que han comenzado la meiosis, las células espermáticas en desarrollo son inmunológicamente diferentes del resto del organismo. La infertilidad autoinmune puede tener su origen en la rotura de la barrera hematotesticular.

La progenie de las espermatogonias de tipo B, que han entrado en la primera división meiótica, son los espermatocitos primarios (figura l-6). Localizados en una posición característica justo por dentro de la capa de espermatogonias y aún profundamente rodeados por prolongaciones citoplas-máticas de las células de Sertoli. los espermatocitos primarios tardan 24 días en pasar por la primera división meiótica. Durante este tiempo, las células espermáticas en desarrollo usan una estrategia similar a la del óvulo; es decir, producen previamente moléculas que se van a necesitar en períodos posteriores cuando los cambios tengan lugar con mucha rapidez. Esta preparación implica la producción de moléculas de RNAm y su almacenamiento en una forma inactiva hasta que se requieran para producir las proteínas necesarias.

Un ejemplo bien conocido de la síntesis preparatoria del RNAm comprende la formación de protaminas, que son pequeñas proteínas ricas en arginina y cisteína que desplazan a las histonas nucleares ricas en lisina y permiten el alto grado de compactación de la cromatina nuclear requerido durante las etapas finales de la formación del esperma. Los RNAm de la protamina se sintetizan primero en los espermatocitos primarios pero no se convierten en proteínas hasta la etapa de las espermátides; mientras tanto, forman complejos con proteínas y son inaccesibles a la maquinaria de la translación.

Después de terminada la primera división meiótica, el espermatocito primario da lugar a dos espermatocitos secundarios que permanecen conectados por un puente citoplasmático. Los espermatocitos secundarios entran en la segunda división meiótica sin demora. Esta fase de la meiosis es muy rápida; suele terminarse en unas ocho horas. Cada espermatocito secundario produce dos gametos haploides inmaduros: las espermátides. Las cuatro espermátides producidas por cada espermatocito primario progenitor todavía están conectadas entre sí y con otras hasta un número de más cien espermátides. En los ratones, algunos genes se transcriben todavía en esta etapa tardía de espermátides.

Las espermátides no se dividen más, pero sí sufren una serie de profundos cambios que las transforman desde unas células de apariencia relativamente común hasta los espermatozoides, que son muy especializados. El proceso de transformación de las espermátides en espermatozoides se denomina espermiogénesis o metamorfosis de las espermátides.

Durante la espermiogénesis se producen importantes modificaciones en las espermátides (figura l-11). Una es la reducción progresiva del tamaño del núcleo y una gran condensación del material cromosómico, que se asocia con la sustitución de las histonas por las protaminas. Junto con los cambios en el núcleo, se produce una profunda reorganización del citoplasma. Éste se sitúa debajo del núcleo una condensación del aparato de Golgi en el extremo apical del núcleo dará lugar posteriormente al acrosoma. El acrosoma es una estructura llena de enzimas que desempeña una función muy importante en el proceso de la fecundación. En el extremo opuesto al núcleo crece un flagelo prominente que sale de la región centriolar. Las mitocondrias se organizan en una espiral alrededor de la parte proximal del flagelo. Durante la espermiogénesis, la membrana plasmática de la cabeza del espermatozoide se fracciona en varios dominios moleculares diferentes desde el punto de vista antigénico. Estos dominios sufren numerosos cambios a medida que las células espermáticas maduran en el varón y posteriormente cuando los espermatozoides viajan por el tracto reproductor femenino. Conforme continúa la espermiogénesis, el resto del citoplasma (cuerpo residual) se aleja del núcleo y se desprende a lo largo de la cola en desarrollo de la célula espermática. Las células de Sertoli fagocitan los cuerpos residuales.

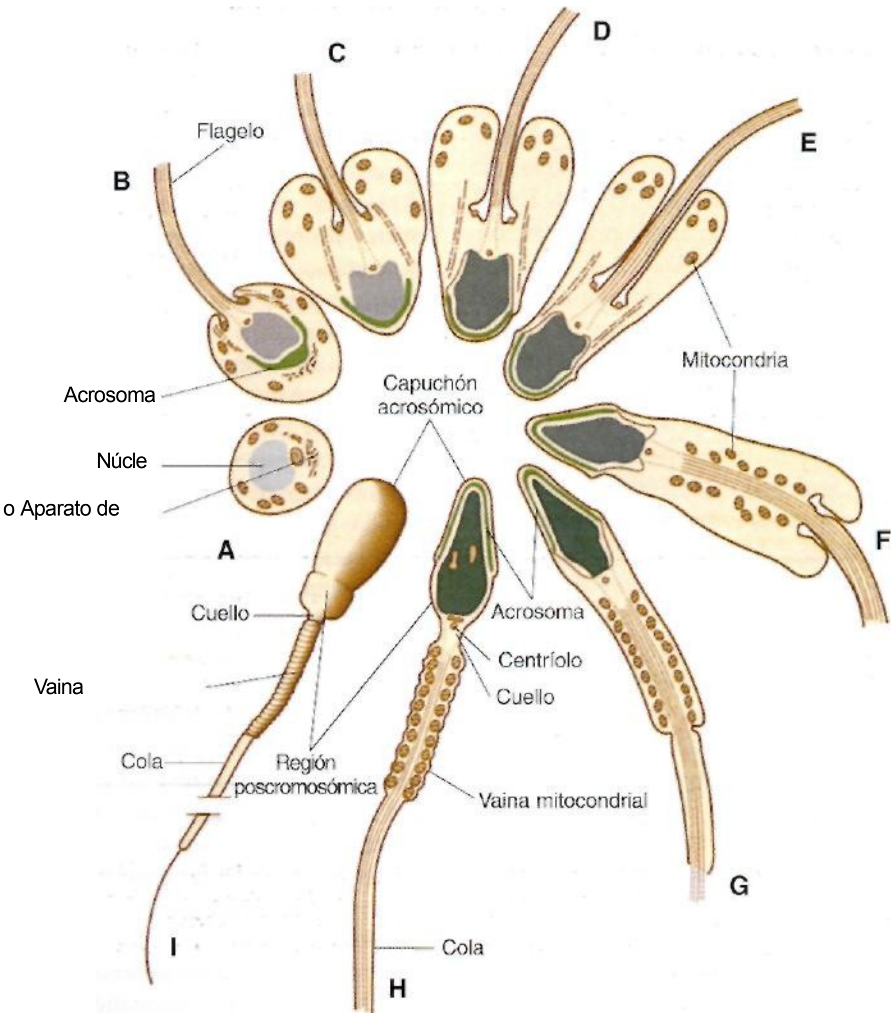


Figura 1-11 Resumen de las principales etapas de la espermatogénesis, comenzando por la espermátide (A) y terminando con el espermatozoide maduro (I).

Durante muchos años se consideró imposible la expresión de genes en las espermátides posmeióticas (haploides). No obstante, la investigación en biología molecular en ratones ha demostrado que ello no sólo'es posible, sino muy común. Se han identificado cerca de cien proteínas que sólo se producen después de terminada la segunda división meiótica, y se sintetizan muchas otras tanto durante de la meiosis como después de ella (figura 1-12).

Luego de la espermiogénesis (unos 64 días después del comienzo de la espermatogénesis), el **espermatozoide** es una célula altamente especializada bien adaptada para el movimiento y la aportación de su contenido de DNA al óvulo. La célula del espermatozoide consta de una cabeza (de 2 a 3 um de ancho y de 4 a 5 um de longitud) que contiene al núcleo y al acrosoma, una pieza media que contiene los centríolos, la parte proximal del flagelo y la hélice mitocondrial; y la cola (de cerca de 50 um de longitud) que consta de un flagelo muy especializado (figura 1-11) (las propiedades funcionales específicas de estos componentes del espermatozoide se discuten en el capítulo 2).

Aunque los espermatozoides de los túbulos seminíferos parecen estar maduros según los criterios morfológicos, son inmóviles e incapaces de fecundar un óvulo. De los testículos son transportados al **epidídimo** a través de corrientes líquidas que se originan en los túbulos seminíferos. Mientras que se encuentran en tránsito por el epidídimo, los espermatozoides pasan por su proceso de maduración bioquímica, adquieren una cubierta de glucoproteínas y experimentan otras modificaciones de su superficie. La cubierta de glucoproteínas se desprende en el tracto reproductor femenino mediante la reacción de **capacitación,** con lo cual el espermatozoide queda posibilitado para fecundar el óvulo. La maduración bioquímica final y el equipamiento de los espermatozoides con una fuente externa de energía se produce cuando los espermas eyaculados se mezclan con las secreciones de la **próstata y** las **vesículas seminales** durante la

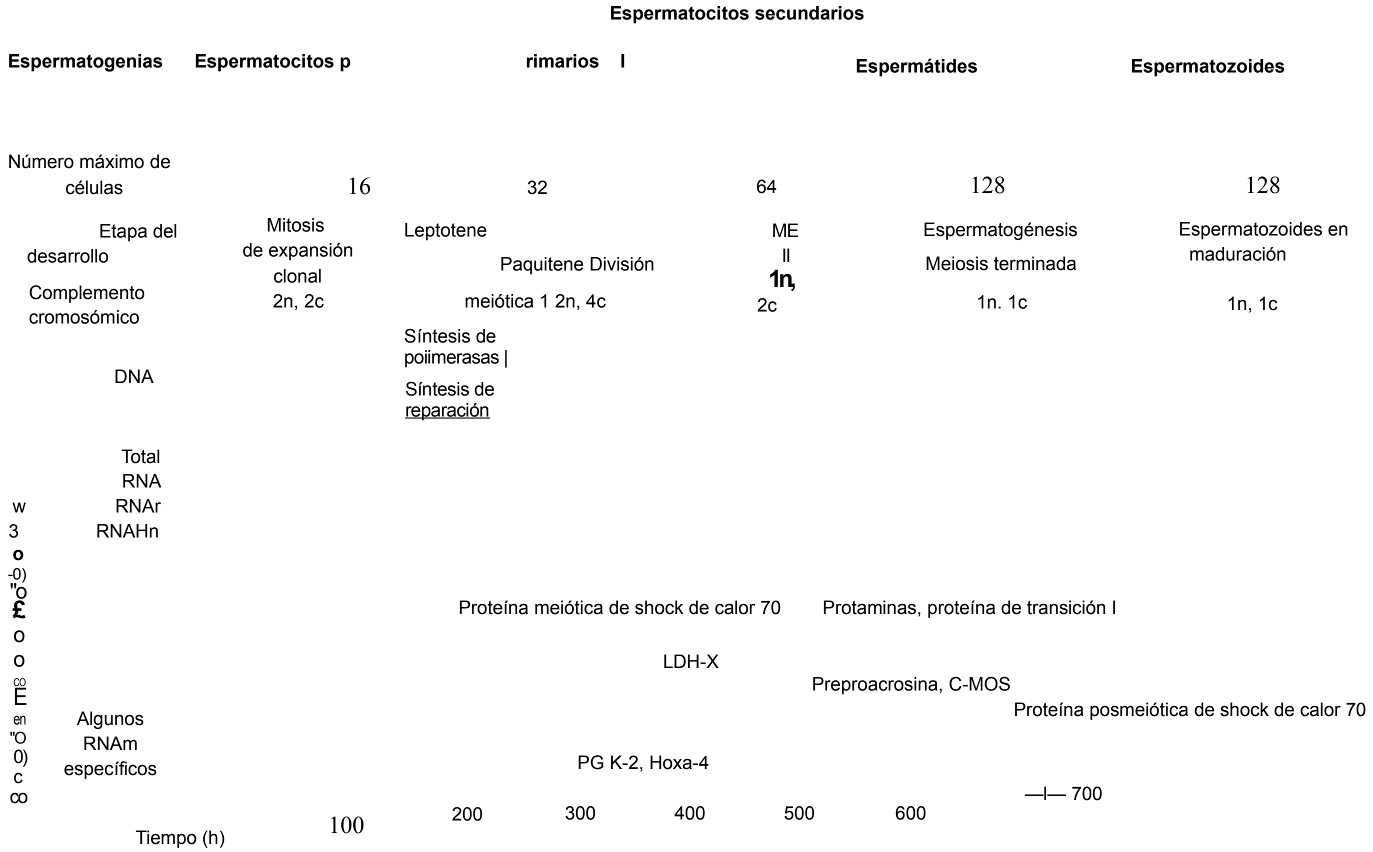

Espermatocitos secundarios
Espermatogenias
Espermatocitos primarios I
Espermátides
Espermatozoides
Número máximo de células
16
32
64
128
128
Etapa del desarrollo
Complemento cromosómico
Mitosis de expansión clonal
2n, 2c
Leptotene
Paquitene División meiótica 1 2n, 4c
ME II
1n, 2c
Espermatogénesis
Meiosis terminada
1n. 1c
Espermatozoides en maduración
1n, 1c
DNA
Síntesis de poiimerasas |
Síntesis de reparación
Total
RNA
RNAr
RNAHn
Proteína meiótica de shock de calor 70
Protaminas, proteína de transición I
LDH-X
Preproacrosina, C-MOS
Proteína posmeiótica de shock de calor 70
Algunos RNAm específicos
PG K-2, Hoxa-4
Tiempo (h)
100
200
300
400
500
600
700

Figura **1-12** Resumen de los principales acontecimientos en la espermatogénesis del ratón, con ejemplos específicos de la síntesis macromolecuiar superpuesta. Las líneas continuas representan períodos cualitativos de síntesis conocida. Los segmentos discontinuos de las líneas representan la incertidumbre sobre el comienzo o la duración de la actividad. Las barras de espesor variable representan las cantidades relativas del producto del gen que está representado. *LDH-X:* deshidrogenasa láctica, *ME II:* segunda división meiótica (modificado de Erickson RP: *Trends Genet* 6:264-269, 1990).

eyaculación. En este punto los espermatozoides se rodean de un ambiente que les permite una movilidad independiente.

Espermatozoides anormales. Hay un número sustancial (hasta el 10%) de espermatozoides maduros que presentan anomalias morfológicas pronunciadas. El espectro de las anomalías varía desde cabezas o colas dobles hasta flagelos defectuosos o variabilidad del tamaño de la cabeza. Es muy improbable que estas células espermáticas defectuosas puedan fecundar un óvulo. Si el porcentaje de espermatozoides defectuosos se eleva por encima del 20% del total, puede sobrevenir una reducción de la fertilidad.

PREPARACIÓN DEL TRACTO REPRODUCTOR FEMENINO PARA EL EMBARAZO

Estructura

La estructura y la función del tracto reproductor femenino están bien adaptadas para el transporte de los gametos y el mantenimiento del embrión. Muchas de las características más sutiles de esta adaptación están bajo control hormonal y son cíclicas. En esta sección se repasan en forma breve los aspectos de las estructuras reproductoras femeninas que son de mayor importancia para comprender el transporte de los gametos y el desarrollo embrionario.

Ovarios y trompas uterinas o de Falopio

Los **ovarios** y las **trompas uterinas (o de Falopio)** forman un complejo funcional dedicado a la producción y el transporte de los óvulos. Los ovarios, órganos con forma de almendra localizados a ambos lados del útero, están ubicados muy cerca de los extremos abiertos con forma de embudo de las trompas uterinas. Numerosas proyecciones similares a dedos llamadas **fimbrias** (figura 1-13) se proyectan desde el **infundíbulo** abierto de la trompa hacia el ovario e intervienen en dirigir el óvulo ovulado hacia el interior de la trompa. La trompa de Falopio se caracteriza por un revestimiento interno muy complejo que tiene una gran densidad de pliegues longitudinales prominentes en la **región ampular** y una estructura más sencilla más cerca del útero. El epitelio interno de las trompas de Falopio contiene una mezcla de células ciliadas que ayudan en el transporte de los gametos y de las células secretoras productoras de un líquido que con-

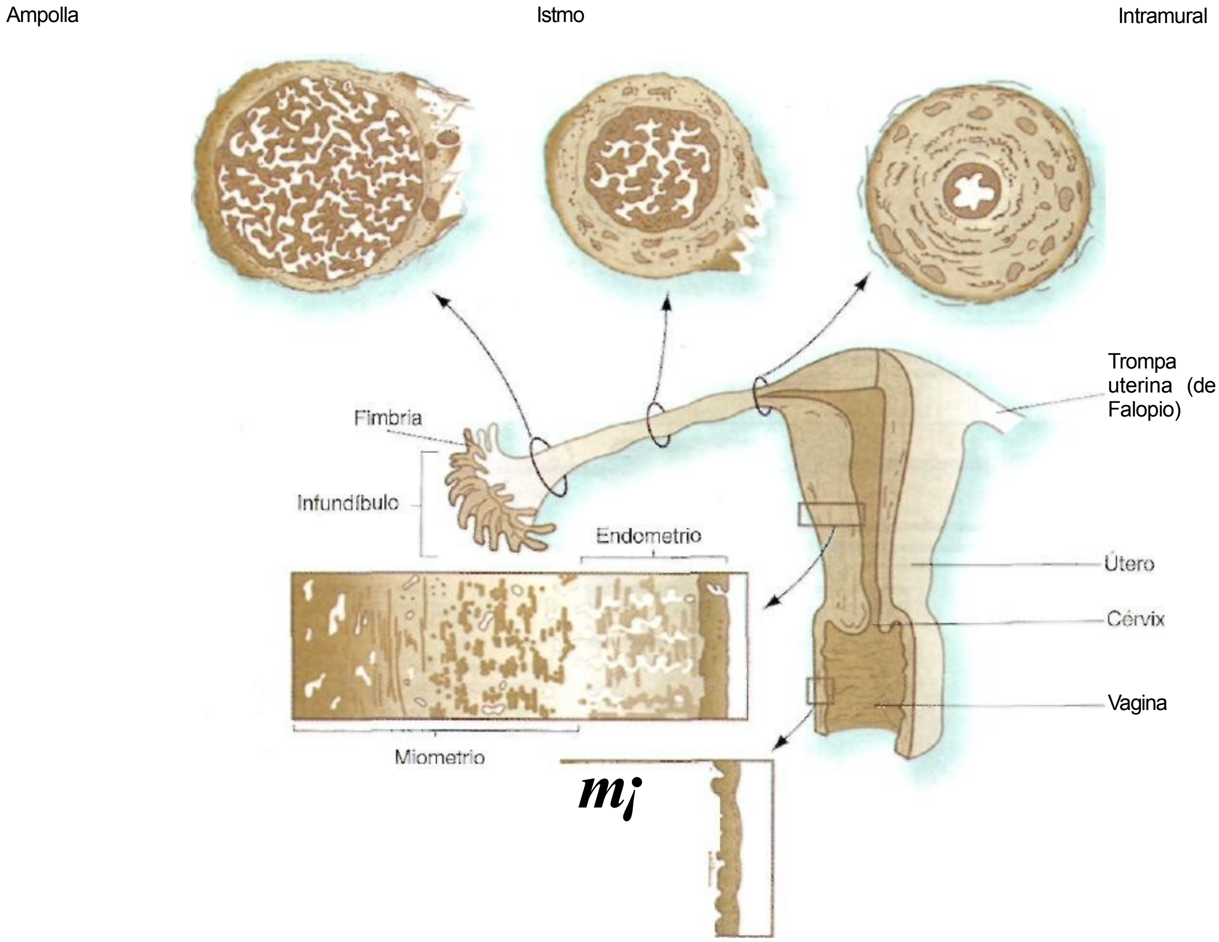


Figura 1-13 Estructura del tracto reproductor femenino.

tribuye al desarrollo inicial del embrión. Las capas musculares lisas a lo largo de la trompa sirven de base para las contracciones peristálticas. La cantidad y la función de muchos de estos componentes están bajo el control cíclico de las hormonas, y el efecto global de estos cambios es facilitar el transporte de los gametos y el óvulo fecundado.

Útero

Las principales funciones del útero son recibir y mantener el embrión durante el embarazo y expulsar el feto al término de la gestación. La primera función la efectúa la mucosa uterina (endometrio), y la segunda, la pared muscular (miome-trio). Bajo el efecto cíclico de las hormonas, el útero experimenta diversos cambios importante en el curso de cada ciclo menstrual.

El **útero** es un órgano en forma de pera con paredes gruesas de músculo liso **(miometrio)** y un revestimiento mucoso complejo (figura 1-13). El revestimiento mucoso, llamado **endometrio,** tiene una estructura que cambia todos los días durante el ciclo menstrual. El endometrio puede subdividirse en dos capas: una **funcional** que se desprende con cada período menstrual o después del parto y una **basal** que permanece intacta. La estructura general del endometrio consta de: 1) un **epitelio superficial** columnar, 2) las **glándulas uterinas,** 3) un tejido conectivo especializado, el estroma, y 4) las **arterias espirales** que tienen un trayecto en forma de tirabuzón entre la capa basal y la superficie del endometrio. Todas estas estructuras participan en la implantación y la nutrición del embrión.

El orificio de salida del útero es el cérvix. La superficie mucosa del cérvix no es endometrio típico sino que está tachonada con diversas criptas irregulares. El epitelio cervical produce un moco rico en glucoproteínas, cuya composición varía considerablemente durante el ciclo menstrual. Las propiedades físicas variables del moco cervical facilitan o dificultan a los espermatozoides la penetración desde la vagina y el ascenso hacia el útero.

Vagina

La **vagina** es un canal que sirve para la cópula y también como canal del parto. Está tapizada por un epitelio escamoso estratificado, pero las células epiteliales contienen depósitos de **glucógeno** cuya cantidad varía a lo largo del ciclo menstrual. Los productos de degradación del glucógeno contribuyen a la acidez de la secreción vaginal (pH: 4,3)- Al parecer, el pH bajo del tercio superior de la vagina cumple una función bacteriostática e impide que los agentes infecciosos entren en el tracto genital superior por el cérvix y que en último término se diseminen hacia la cavidad peritoneal a través de los extremos abiertos de las trompas de Falopio.

Control hormonal del ciclo reproductor femenino

La reproducción en la mujer está regulada por una compleja serie de interacciones entre las hormonas y los tejidos sobre los cuales influyen. La jerarquía del control cíclico comienza en el **hipotálamo** situado en el cerebro (figura l-14). El hipotálamo cerebral influye sobre la producción de hormonas actuando sobre el lóbulo anterior de la glándula hipofisiaria (adenohipófisis). Las hormonas hipofisiarias se dispersan por la sangre a todo el organismo y actúan sobre los ovarios, que a su vez se estimulan a producir sus propias hormonas sexuales esteroideas. Durante la gestación, la placenta ejerce un poderoso efecto sobre la madre mediante la producción de varias hormonas. El nivel final del control hormonal de la reproducción femenina es el ejercido por las hormonas placentarias u ováricas sobre otros órganos reproductores diana (por ejemplo, el útero, las trompas de Falopio, la vagina y las mamas).

Control hipotalámico

El primer nivel de control hormonal de la reproducción reside en el hipotálamo. Diversas señales estimulan a las células neurosecretoras del hipotálamo para que produzcan la **hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)** y factores liberadores de otras hormonas hipofisiarias. Los factores liberadores así como un factor inhibidor son transportados a la adenohipófisis por los vasos sanguíneos del **sistema porta hipotalámico-hipofisiario,** donde estimulan la secreción de las hormonas adenohipofisiarias (tabla 1-1).

Hipófisis (glándula pituitaria)

Mediante la producción de sus hormonas en respuesta a la estimulación del hipotálamo, la **hipófisis** constituye un segundo nivel de control hormonal de la reproducción. La hipófisis consta de dos componentes: la **hipófisis anterior (adenohipófisis),** una estructura glandular epitelial que produce diversas hormonas en respuesta a factores transportados por el sistema porta hipotalámico hipofisiario y la **hipófisis posterior (neurohipófisis),** una estructura neural que libera hormonas mediante mecanismos neurosecretorios.

Bajo la influencia de la GnRH y la retroalimentación directa de los niveles sanguíneos de las hormonas esteroideas, la adenohipófisis segrega dos **hormonas gonadotrópicas** polipeptídicas, la FSH y la LH, procedentes del mismo tipo celular (tabla 1-1). En ausencia de un factor inhibitorio **(dopamina)** procedente del hipotálamo, la hipófisis anterior también produce la **prolactina,** que actúa sobre la glándula mamaria.

La única hormona procedente de la neurohipófisis que tiene una participación directa en la reproducción es la **oxitocina,** un oligopéptido implicado en el trabajo del parto y en el estímulo para la bajada de la leche de la glándula mamaria en las mujeres lactantes.

Ovarios y placenta

Los ovarios y, durante el embarazo, la placenta constituyen el tercer nivel de control hormonal. En respuesta a los niveles sanguíneos de las hormonas de la adenohipófisis, las células de la granulosa de los folículos ováricos convierten los andrógenos **(androstenediona** y **testosterona)** sintetizados por la teca interna en estrogenos (principalmente **estrona** y el diez veces más potente **17p-estradiol),** que luego pasan a la circulación sanguínea. Después de la ovulación la **progesterona** es el principal producto secretorio del folículo luego de su conversión en cuerpo lúteo (capítulo 2). Hacia el final del embarazo, la placenta complementa la producción de la hormona esteroide ovárica mediante la síntesis de sus propios estrogenos y progestágenos. También produce dos hormonas polipeptídicas (tabla 1-1). La **gonadotropina coriónica humana (HCG)** actúa en el ovario manteniendo la actividad del cuerpo lúteo durante el embarazo. El **lactógeno placentario humano (somatoma-motropina)** actúa sobre el cuerpo amarillo; también promueve el desarrollo de la mama porque potencia los efectos de los estrogenos y la progesterona y estimula la síntesis de los constituyentes de la leche.

Tejidos diana del tracto reproductor

El último nivel en la jerarquía del control hormonal de la reproducción lo constituyen los tejidos diana, que se preparan tanto desde el punto de vista estructural como funcional para el transporte de los gametos o el embarazo en respuesta a la unión de las hormonas ováricas o placentarias a los receptores celulares específicos. Algunos de los ejemplos más prominentes del efecto de las hormonas sobre los tejidos diana son los cambios en el número de células ciliadas y en la actividad de la musculatura lisa uterina, así como las transformaciones profundas en el revestimiento endometrial del útero y los cambios cíclicos de los tejidos glandulares de la mama. Todos ellos se describen en mayor detalle más adelante.

Un principio general que se conoció hace ya algún tiempo es la efectividad de estimular primero los tejidos reproductores diana con estrogenos para que la progesterona pueda ejercer completamente sus efectos. Los estrogenos inducen a las células diana a producir grandes cantidades de

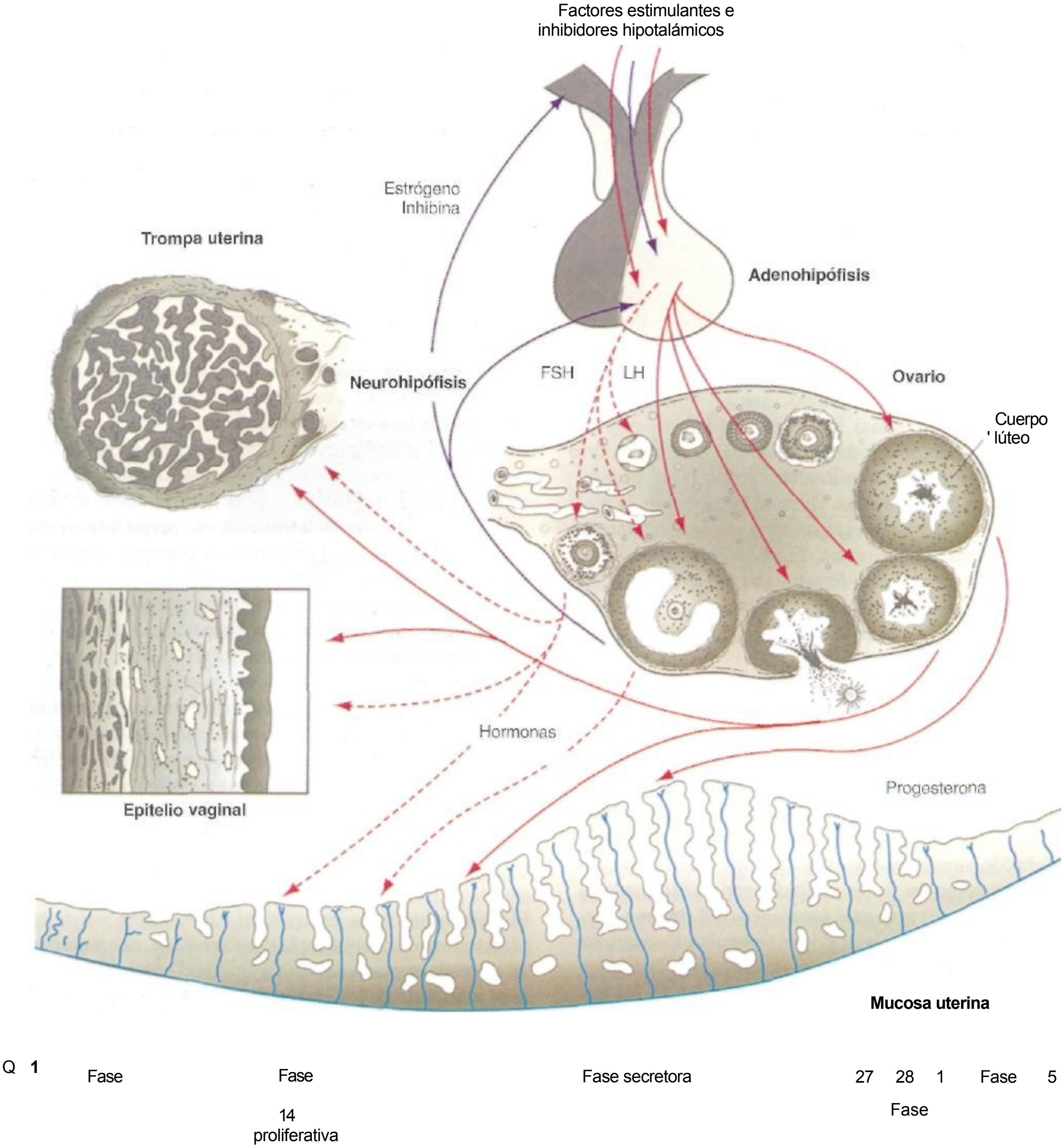

Factores estimulantes e inhibidores hipotalámicos
Estrógeno
Inhibina
Trompa uterina
Adenohipófisis
Neurohipófisis
FSH
LH
Ovario
Cuerpo lúteo
Hormonas
Epitelio vaginal
Progesterona
Mucosa uterina
1
Fase
Fase
14
proliferativa
Fase secretora
27
28
1
Fase
5
Fase

Figura 1-14 Esquema general del control hormonal de la reproducción en la mujer. Los factores inhibidores se representan con las flechas púrpura. Los factores estimulantes se representan por flechas rojas. Las hormonas implicadas principalmente en la fase proliferativa del ciclo menstrual se representan por las flechas punteadas, mientras que las implicadas principalmente en la fase secretora son continuas.

Tabla 1-1 Principales hormonas implicadas en la reproducción de los mamíferos

Hormona	**Naturaleza química**	**Función**
HIPOTÁLAMO		
Hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH, LHRH)	Decapéptido	Estimula la liberación de la LH y la FSH por la hipófisis anterior
Factor inhibidor de la prolactina	Dopamina	Inhibe la liberación de la prolactina por la hipófisis anterior
HIPÓFISIS ANTERIOR		
Hormona folículo-estimulante (FSH)	Glucoproteina (subunidades a y p) (PM, -35.000)	Varón: estimula las células de Sertoli para que produzcan proteína fijadora de andrógenos Mujer: estimula las células del folículo para que produzcan estrogenos
Hormona luteinizante (LH)	Glucoproteina (subunidades a y p)	Varón: estimula las células de Leydig para que segreguen testosterona Mujer: estimula las células del folículo y al cuerpo amarillo para que produzcan progesterona
Prolactina	Polipéptido de cadena sencilla (198 aminoácidos)	Promueve la lactancia
HIPÓFISIS POSTERIOR		
Oxitocina	Oligopéptido (PM, -1100)	Estimula la eyección de la leche de la glándula mamaria
OVARIO		
Estrogenos	Esteroide	Tiene múltiples efectos en el tracto reproductor, la mama, la grasa corporal y el crecimiento óseo
Progesterona	Esteroide	Tiene múltiples efectos en el tracto reproductor y el desarrollo de la mama
Testosterona	Esteroide	Es el precursor de la biosíntesis de los estrogenos, induce la atresia folicular
Inhibina	Proteína (PM, -32.000)	Inhibe la secreción de la FSH, tiene efectos locales en los ova-
Activina	Proteína (PM, -28.000)	nos Estimula la proliferación de las células de la granulosa
TESTÍCULOS		
Testosterona	Esteroide	Tiene múltiples efectos sobre el tracto reproductor del varón, el crecimiento del vello y otras características sexuales secundarias
Inhibina	Proteína (PM, -32.000)	Inhibe la secreción de la FSH, tiene efectos locales en los testículos
PLACENTA		
Estrogenos	Esteroide	Teñe las mismas funciones de los estrogenos ováricos
Progesterona	Esteroide	Tiene las mismas funciones de la progesterona ovárica
Gonadotropina coriónica humana (HCG)	Glucoproteina (PM, -30.000)	Mantiene la actividad del cuerpo amarillo durante el embarazo
Lactógeno placentario humano (somatomamotropina)	Polipéptido (PM, -20.000)	Promueve el desarrollo de la mama durante la gestación

LHRH: hormona liberadora de la hormona luteinizante; *PM:* peso molecular.

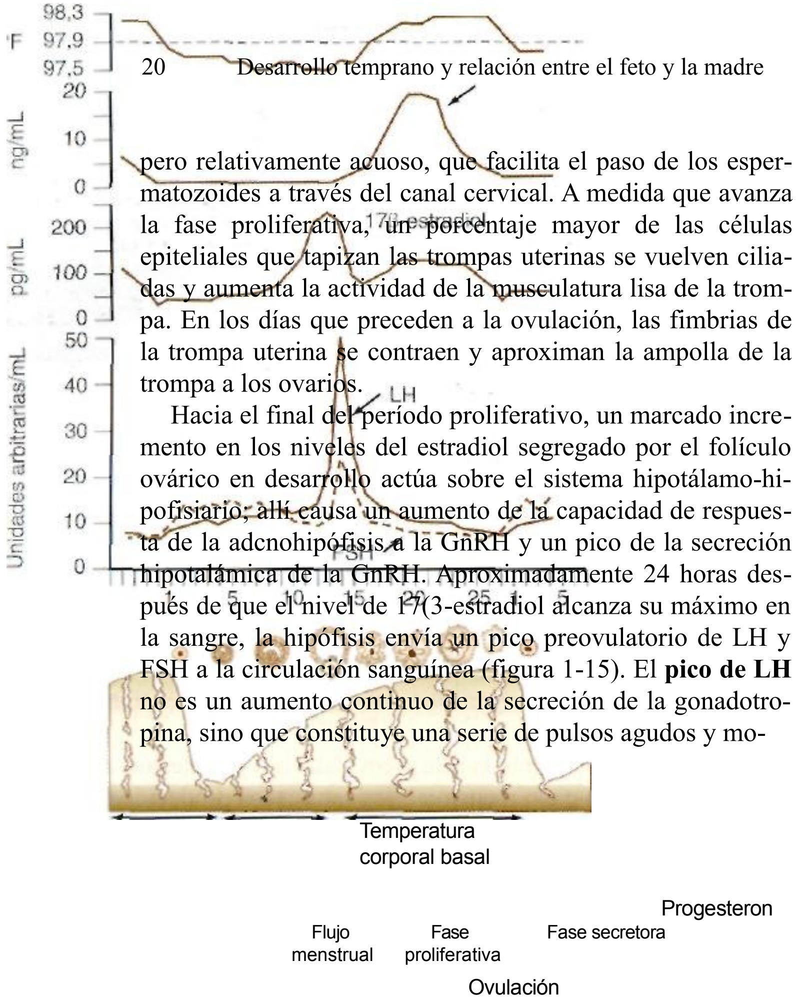
receptores de progesterona, que deben estar en su lugar para que la progesterona pueda actuar sobre estas mismas células.

Interacciones hormonales con los tejidos durante los ciclos reproductores femeninos

Todos los tejidos del tracto reproductor femenino están bajo la influencia de las hormonas de la reproducción. En respuesta al ambiente hormonal del organismo, ellos experimentan modificaciones cíclicas que mejoran las posibilidades de éxito de la reproducción.

Para comprender las interacciones hormonales y las respuestas tisulares durante el ciclo reproductor femenino, es imprescindible conocer los cambios que experimentan los ovarios. En respuesta a la FSH y la LH segregadas por la hipófisis inmediatamente antes del período menstrual y durante el mismo, una cohorte de folículos ováricos secundarios comienza a madurar y a segregar 17(3-estradiol. Para el tiempo de la ovulación todos estos folículos, excepto uno, han sufrido atresia, y su contribución principal ha sido la de producir parte del suministro de estrogenos necesarios para preparar al organismo para la ovulación y el transporte de los gametos.

Durante la fase preovulatoria o **proliferativa** (días 5 a 14) del ciclo menstrual, los estrogenos producidos por el ovario actúan sobre los tejidos reproductores femeninos (figura 1-14). La capa de revestimiento uterino vuelve a epitelizar-se después del período menstrual que acaba de terminar. Luego, bajo la influencia de los estrogenos, el estroma endo-metrial experimenta un engrasamiento progresivo, las glándulas uterinas se alargan y las arterias espirales comienzan a crecer hacia la superficie del endometrio. Las glándulas mucosas del cérvix segregan un moco rico en glucoproteínas



pero relativamente acuoso, que facilita el paso de los espermatozoides a través del canal cervical. A medida que avanza la fase proliferativa, un porcentaje mayor de las células epiteliales que tapizan las trompas uterinas se vuelven ciliadas y aumenta la actividad de la musculatura lisa de la trompa. En los días que preceden a la ovulación, las fimbrias de la trompa uterina se contraen y aproximan la ampolla de la trompa a los ovarios.

Hacia el final del período proliferativo, un marcado incremento en los niveles del estradiol segregado por el folículo ovárico en desarrollo actúa sobre el sistema hipotálamo-hipofisiario; allí causa un aumento de la capacidad de respuesta de la adcnohipófisis a la GnRH y un pico de la secreción hipotalámica de la GnRH. Aproximadamente 24 horas después de que el nivel de 17(3-estradiol alcanza su máximo en la sangre, la hipófisis envía un pico preovulatorio de LH y FSH a la circulación sanguínea (figura 1-15). El **pico de LH** no es un aumento continuo de la secreción de la gonadotropina, sino que constituye una serie de pulsos agudos y momentáneos de secreción que parece responder a un mecanismo temporizador hipotalámico.

Figura 1-15 Comparación de las curvas que representan las concentraciones séricas diarias de las gonadotropinas y los esferoides sexuales y la temperatura corporal basal en relación con los acontecimientos del ciclo menstrual humano (reproducido de Midgley AR ef *al.* En Hafez ES, Evans TN, eds.: *Human reproduction,* Nueva York, 1973, Harper & Row).

El pico de LH conduce a la ovulación, y el folículo de Graaf se transforma en **cuerpo lúteo** (cuerpo amarillo). La lámina basal que circunda a la granulosa del folículo se rompe y permite que los vasos sanguíneos crezcan dentro de la capa de las células de la granulosa. Mediante procesos de proliferación e hipertrofia, las células de la granulosa experimentan importantes cambios estructurales y bioquímicos y ahora producen progesterona como principal producto de secreción. El cuerpo lúteo conserva la capacidad de producir una pequeña cantidad de estrógenos. Después de la ovulación se dice que el ciclo menstrual, que ahora está bajo el dominio de la secreción de progesterona, está en la **fase secretora** (días 14 a 28 del ciclo menstrual).

Después del pico de LH y con el aumento de la concentración de progesterona en la sangre, la temperatura corporal basal se eleva (figura 1-15). A causa de la relación entre la elevación de la temperatura basal y el momento de la ovulación, el registro preciso de la temperatura constituye la base del **método del ritmo** para el control de la natalidad.

Alrededor del momento de la ovulación, la presencia combinada de estrógenos y progesterona en la sangre hace que la trompa uterina experimente una serie rítmica de contracciones musculares destinadas a favorecer el transporte del óvulo. La progesterona estimula a las células epiteliales de la trompa para que segreguen líquidos que aportan los nutrientes al cigoto en división. Más adelante en la fase secretora, los niveles elevados de progesterona inducen la regresión de algunas de las células ciliadas del epitelio tubárico.

En el útero, la progesterona prepara al endometrio previamente estimulado por los estrógenos para la implantación del embrión. El endometrio, que se ha engrosado bajo la influencia de los estrógenos durante la fase proliferativa, sufre otros cambios. Las glándulas uterinas rectas comienzan a entorcharse y acumulan glucógeno y otros productos secretorios en el epitelio. Las arterias espirales crecen más hacia la superficie del endometrio, pero la mitosis de las células epiteliales cndometriales disminuye. Mediante la acción de la progesterona, el moco cervical se vuelve muy viscoso y actúa como bloqueo de protección, que inhibe el paso de materiales hacia o desde el útero. Durante la fase secretora, el epitelio vaginal se adelgaza.

En las glándulas mamarias, la progesterona impulsa el desarrollo previamente estimulado por los estrógenos, de los componentes secretorios, y ocasiona retención de agua en los tejidos. No obstante, el desarrollo más intenso del aparato de la lactación espera su estimulación por las hormonas placentarias.

A mitad de camino en la fase secretora del ciclo menstrual, el epitelio tubárico ya ha experimentado considerable regresión desde su máximo en la mitad de ciclo, mientras que el endometrio uterino está en el máximo de su preparación para recibir a un embrión en división. Si no tiene lugar el embarazo, una serie de interacciones hormonales lleva el

Tabla 1-2 Paralelismo entre las células productoras de hormonas de las gónadas masculina y femenina

Parámetro	**Células** de **la granulosa** (femeninas)	**Células de Sertoli** (masculinas)	Células de la teca (femeninas)	Células de Leydig (masculinas)
Origen	*Rete ovarii*	*Rete testis*	Mesénquima estromal	Mesénquima estromal
Principales receptores	FSH	FSH	LH	LH
Principales productos de secreción	Estrógenos, progesterona, inhibina	Estrógenos, inhibina, proteína fijadora de andrógenos	Andrógenos	Testosterona

Cuadro 1-2 Principales funciones de las células de Sertoli

Mantenimiento de la barrera hematotesticular
Secreción de líquido tubular (10 a 20 uL/g de testículo/h)
Secreción de proteína fijadora de estrógenos
Secreción de inhibina
Secreción de una amplia variedad de otras proteínas (por ejemplo, factores de crecimiento, transferrina, proteína fijadora retiniana, proteínas fijadoras de metales) Mantenimiento y coordinación de la espermatogénesis Fagocitosis de los cuerpos residuales de las células espermáticas

CASO CLÍNICO

i Una mujer de 33 años de edad se ha sometido a la extirpación de ambos ovarios a causa de grandes quistes ováricos bilaterales. Al siguiente año se encuentra en una prolongada expedición en el norte de Canadá; su canoa se hunde y sus medicamentos de sustitución hormonal van al fondo del lago. Pasan más de seis semanas antes de que ella pueda volver a conseguir un nuevo lote de medicamentos.

¿Cuál de los siguientes sería el aspecto menos afectado por la pérdida de los medicamentos de esta mujer?

A. Niveles sanguíneos de FSH y LH
B. Células ciliadas de la trompa de Falopio
C. Masa cardíaca
D. Tejido glandular mamario
E. Espesor del endometrio

ciclo menstrual a su fin. Uno de los mecanismos iniciales de retroalimentación es la producción de la proteína **inhibina** por parte de las células de la granulosa. La inhibina se transporta por el torrente circulatorio hacia la hipófisis anterior, donde inhibe directamente la secreción de las gonadotropinas, en especial la FSH. A través de mecanismos que todavía no son claros, también se reduce la secreción de la LH. Esta inhibición redunda en la regresión del cuerpo lúteo y en la marcada reducción de la secreción de progesterona por parte del ovario.

Algunas de las consecuencias principales de la regresión del cuerpo lúteo son la infiltración del estroma endometrial por leucocitos, la pérdida de líquido intersticial y la constricción espasmódica y la rotura de las arterias espirales que causa isquemia local. La isquemia produce hemorragia local y la pérdida de la integridad de áreas del endometrio. Estos cambios inician la menstruación (por convención, constituye los días 1 a 5 del ciclo menstrual). En los días que siguen, toda la capa funcional del endometrio se desprende en pequeños trozos, junto con la pérdida acompañante de unos 30 mL de sangre. En el momento en que termina la menstruación, y como base para la curación y la reconstrucción del endometrio durante el siguiente período proliferativo sólo queda una pequeña capa endometrial denudada intercalada con el epitelio basal de las glándulas uterinas.

INTERACCIONES HORMONALES QUE INTERVIENEN EN LA REPRODUCCIÓN EN EL VARÓN

Además del paralelismo que existe entre ciertas estructuras del testículo y el ovario, también hay estrechos paralelismos entre las interacciones hormonales que intervienen en la reproducción en machos y hembras. Los más importantes son los que hay entre las células de la granulosa del folículo ovárico y las células de Sertoli del túbulo seminífero del testículo y entre las células de la teca del ovario y las células de Leydig del testículo (tabla 1-2).

La secreción hipotalámica de la GnRH estimula a la hipófisis anterior para que secrete FSH y LH. Ésta última se fija a los casi 20 mil receptores de LH que hay en la superficie de cada célula de Leydig (intersticial), y a través de una cascada de segundos mensajeros que llevan consigo al monofosfato cíclico de adenosina y a la fosforilación de las proteínas, la LH estimula la síntesis de la testosterona a partir del colesterol. La testosterona se libera en la sangre y llega a las células de Sertoli y al resto del organismo, donde afecta a diversos tejidos sexuales secundarios, a menudo después de haberse convertido localmente en dihidrotestosterona.

Las células de Sertoli son estimuladas por la FSH de la hipófisis a través de los receptores superficiales de FSH y por la testosterona a partir de las células de Leydig a través de receptores citoplasmicos. Después de ser estimuladas por la FSH, las células de Sertoli convierten parte de la testosterona en estrógenos (igual que lo hacen las células de la granulosa del ovario). Parte de estos estrógenos se difunde

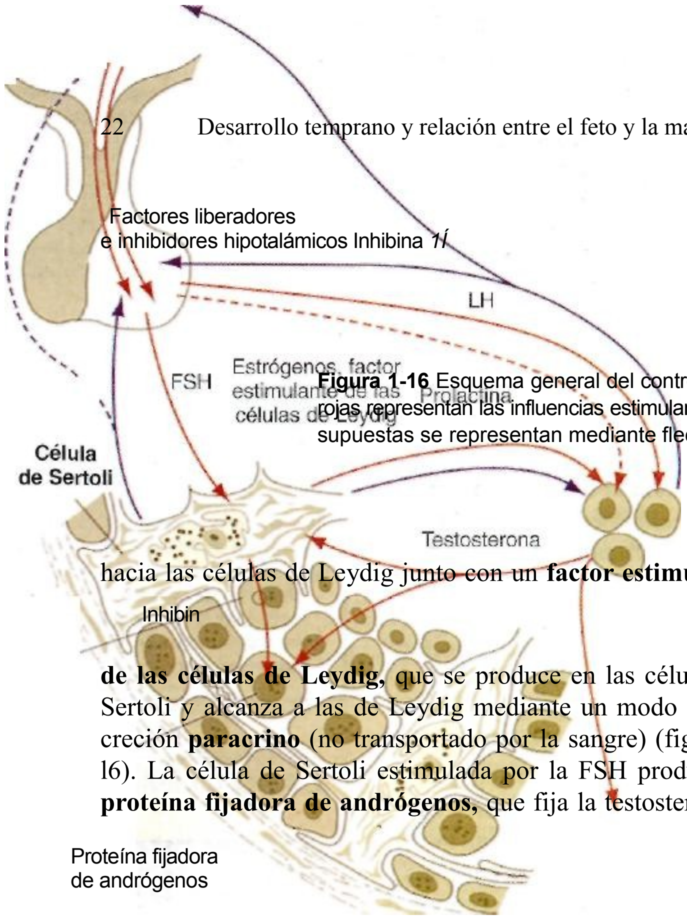

Factores liberadores
e inhibidores hipotalámicos
Inhibina
LH
FSH
Estrógenos, factor
estimulante de las
células de Leydig
Prolactina
Célula
de Sertoli
Testosterona
Inhibin
Proteína fijadora
de andrógenos
Células
germinales
Células
de Leydig
Testosterona
Testosterona
Próstata
Vesícula seminal
Epidídimo
Conducto deferente
Pene
Escroto

Figura 1-16 Esquema general del control hormonal en el sistema reproductor masculino. Las flechas rojas representan las influencias estimulantes y las púrpuras, las influencias inhibitorias. Las interacciones supuestas se representan mediante flechas punteadas.

hacia las células de Leydig junto con un **factor estimulante de las células de Leydig,** que se produce en las células de Sertoli y alcanza a las de Leydig mediante un modo de secreción **paracrino** (no transportado por la sangre) (figura l-l6). La célula de Sertoli estimulada por la FSH produce la **proteína fijadora de andrógenos,** que fija la testosterona y se transporta hacia el compartimiento de líquido del túbulo seminífero donde ejerce una fuerte influencia sobre el curso de la espermatogénesis. A semejanza de las células de la granulosa que son sus homologas en el ovario, las células de Sertoli estimuladas por las hormonas producen inhibina, que es transportada por la sangre hacia la hipófisis anterior y posiblemente hacia el hipotálamo. Allí, la inhibina mediante un mecanismo de retroalimentación negativa inhibe la secreción de la FSH. Además de la inhibina y la proteína fijadora de andrógenos, las células de Sertoli tienen muchas otras funciones, las más importantes de las cuales se resumen en el cuadro l-2.

RESUMEN

- La gametogénesis se divide en cuatro fases:
  1. Origen cxtraembrionario de las células germinales y su migración hacia las gónadas.
  2. Aumento en el número de células germinales por mitosis.
  3. Reducción del material cromosómico por meiosis.
  4. Maduración estructural y funcional.
- Las células germinales primordiales se reconocen primero fácilmente en el cndodermo del saco vitelino. De allí migran a través del mesentcrio dorsal hacia los primordios gonadales.
- En la mujer, las oogonias experimentan una intensa actividad mitótica sólo en el embrión. En el macho, las espermatogenias pueden hacer mitosis durante toda la vida.
- La meiosis lleva consigo la reducción del número de cromosomas desde el diploide hasta el haploide, la redistribución independiente de los cromosomas paternos y maternos, así como la redistribución ulterior del material genético mediante el proceso de entrecruzamiento.

Segundo trimestre
Tercer trimestre

CORRELACIÓN CLÍNICA 1-2

Cómo determinar la fecha del embarazo

Hay dos sistemas diferentes para fechar el embarazo. Uno, usado por los embriólogos, fecha la gestación desde el momento de la fecundación **(edad de fecundación),** de manera que un embrión de seis semanas tiene seis semanas (42 días) desde el día de la fecundación. El otro sistema, usado por los obstetras y muchos otros clínicos, fecha el embarazo a partir del día del último período menstrual de la mujer **(fecha de la última regla; edad menstrual)** porque es un punto conveniente de referencia desde el punto de vista de la historia obtenida de la paciente. La edad menstrual de un embrión humano es dos semanas más larga que la edad de fecundación porque suelen transcurrir dos semanas desde el comienzo de la última menstruación hasta la fecundación. Así pues, a un embrión con una edad de fecundación de seis semanas se le asigna una edad menstrual de ocho semanas, y la duración típica del embarazo es de 38 semanas de edad de fecundación y 40 semanas de edad menstrual (figuras 1-17 y 17-16).

Por razones clínicas válidas, los obstetras subdividen la gestación en tres **trimestres** iguales, mientras que los embriólogos dividen la gestación en períodos desiguales correspondientes a acontecimientos importantes del desarrollo. 0-3
semanas Desarrollo precoz (división, gastrulación) 4-8
semanas Período de organogénesis embrionaria 9-38 semanas
Período fetal

El reconocimiento de la existencia de diferentes sistemas para fechar el embarazo es esencial. En un pleito ante los tribunales que implique una demanda legal a propósito de un defecto de nacimiento, una confusión de dos semanas sobre la fecha del embarazo puede ser factor decisivo entre ganar o perder el pleito. En un caso de labio leporino o paladar hendido (pág. 308), la diferencia en el desarrollo de la cara entre las seis y las ocho semanas (figura 13-6) haría imposibles algunas circunstancias. Por ejemplo, una noxa sufrida a las seis semanas podría ser la causa potencial de un labio leporino, mientras que a las ocho semanas los labios ya se han formado, de manera que en ese momento la aparición de esta malformación sería improbable.

Edad de fecundación

0 3 semanas 8 semanas 38 semanas

Comienzo de la última regla

0 Fecundación

Nacimiento 40 semanas

Primer

Edad menstrual

Clave Período de embrión temprano Período de la organogénesis embrionaria Período fetal

Figura 1-17 Comparación entre los acontecimientos que sirven para fechar un embarazo según la edad de fecundación y la edad menstrual.

En el oocito hay dos bloques meióticos: en la diplotene de la profase I y en la metafase II. En la mujer, la meiosis comienza en el embrión de cinco meses; en el varón comienza en la pubertad.

La falta de separación completa de los cromosomas de manera apropiada durante la meiosis tiene como resultado la falta de disyunción, que se asocia con múltiples anomalías según el cromosoma afectado.

Los oocitos en desarrollo están rodeados por capas de células foliculares e interactúan con ellas a través de las uniones comunicantes. Cuando son estimuladas por las hormonas de la hipófisis (por ejemplo, FSH, LH), las células foliculares producen hormonas esteroideas (estrógenos y progesterona). La combinación de oocitos y células foliculares (de la granulosa) se denomina *folículo.* Bajo la estimulación hormonal ciertos folículos aumentan mucho de tamaño y cada mes uno de ellos se convierte en dominante y presenta la ovulación. La espermatogénesis ocurre en los testículos e implica las oleadas sucesivas de mitosis de las espermatogenias, la meiosis de los espermatocitos primarios y secundarios y la maduración final (espermiogénesis) de las espermátides posmeióticas en espermatozoides. La maduración funcional de los espermatozoides se produce en el epidídimo.

Los tejidos reproductores femeninos experimentan cambios cíclicos inducidos por las hormonas en preparación para la gestación. En las trompas uterinas, esto implica el desarrollo de ciliogénesis del epitelio y la actividad de la musculatura lisa de la pared. Bajo la influencia de los estrógenos y después de la progesterona, el endometrio del útero se prepara para recibir al embrión. En ausencia de fecundación y con la interrupción subsiguíente del soporte hormonal, el endometrio se rompe y se desprende (menstruación). Los cambios cíclicos en el cérvix implican el adelgazamiento del moco cervical en el momento de la ovulación.

- El control hormonal del ciclo reproductor femenino es jerárquico: los factores liberadores o inhibidores hipotalámicos actúan sobre la adenohipófisis y causan la liberación de las hormonas hipofisiarias (FSH y LH). A continuación, éstas últimas estimulan a los folículos ováricos para que produzcan estrógenos y progesterona que actúan sobre los tejidos reproductores femeninos. En el embarazo, el remanente del folículo (el cuerpo lúteo) continúa produciendo progesterona que mantiene al embrión incipiente hasta que la placenta comienza a producir hormonas en cantidad suficiente para mantener el embarazo.
- En el varón, la LH estimula a las células de Leydig para que produzcan testosterona y la FSH actúa sobre las células de Sertoli que sostienen la espermatogénesis. Tanto en el varón como en la mujer, la retroalimentación negativa inhibe la producción de las hormonas hipofisiarias.
- Hay dos sistemas para fechar el embarazo:
  5. Edad de fecundación: establece la edad del embrión desde el momento de la fecundación.
  6. Edad menstrual: establece la edad del embrión desde el comienzo de la última regla de la madre. La edad menstrual es dos semanas más larga que la edad de fecundación.

PREGUNTAS DE REPASO

1. ¿Durante la espermatogénesis porqué son remplazadas las histonas para permitir un mejor empaque de la cromatina condensada en la cabeza del espermatozoide?
   A. Inhlbina
   B. Prostaglandina E
   C. Testosterona
   D. Protamina
   E. Proteína fijadora de andrógenos
2. ¿Qué tipo celular se localiza fuera de la barrera hematotesticular?
   A. Espermatozoide
   B. Espermatocito secundario
   C. Espermátide
   D. Espermatocito primario
   E. Espermatogonia
3. ¿Cuál de las siguientes células participa normalmente en las divisiones mitóticas?
   A. Oocito primario
   B. Oogonia
   C. Espermatocito primario
   D. Espermátide
   E. Espermatocito secundario
7. En una radiografía de tórax, el radiólogo ve lo que parecen ser dientes en una masa en el mediastino. ¿Cuál es el diagnóstico probable y cuál es la posible explicación embriológica para su aparición?
8. ¿Cuándo comienza la meiosis en la mujer y cuándo en el varón?
9. ¿En qué etapas de la oogénesis se detiene la meiosis en la mujer?
10. ¿Cuál es la causa subyacente de la mayoría de los abortos espontáneos durante las primeras semanas de la gestación?
11. ¿Cuál es la diferencia entre la espermatogénesis y la espermiogénesis?

9. ¿Las acciones de qué hormonas son responsables de los cambios en el endometrio durante el ciclo menstrual? 10. ¿ Por cuál de la dos principales hormonas de la reproducción son estimuladas las células de Sertoli?

REFERENCIAS

Browder LW, ed: *Developmental biology,* vol. I, Oogénesis, Nueva
York, 1985, Plenum. Clermont Y: The cycle of the seminiferous epithelium in man, *Am J
Anal* 112:35-51, 1963. Dym M: Spermatogonial stem cells of the testís, *Proc Nati Acad Sci
USA* 91:11287-11289, 1994. Eddy EM *et al:* Origin and migration of primordial germ cells in mam-
mals, *Gamete Res* 4:333-362, 1981. Eppig JJ: Intercommunication between mammalian oocytes and com-
panion somatic cells, *Bioessays* 13:569-574, 1991. Erickson RP: Post-meiotic gene expression, *Trenas Genet* 6(8):
264-269, 1990. Fawcett DW: *A textbook of histology,* Filadelfia, 1986, WB Saunders. Gilbert EF, Opitz JM: Developmental and other pathological changes
in syndromes caused by chromosome anomalies, *Perspect Pediatr Patholl A-63,* 1982. Gougeon A: *Dynamics of follicular growth.* En Adashi EY, Leung
PCK, eds: *The ovary* Nueva York, 1993, Raven, págs. 21-39.
Halvorson LM, DeCherney AH Inhibin, activin, and follistatin in reproductive medicine, *Fértil Steril* 65:459-469, 1996. Kerr JB: Functional cytology of the human testís, *Bailleres Clin Endocrinol Metab* 6(2): 235-250, 1992. Knobil E, Neill JD, eds: *Thephysiology of reproduction,* 2a. ed., Nueva York, 1994, Raven.
Larson WJ *et al:* Expansión of the cumulus-oocyte complex during the preovulatory period possible roles in oocyte maturalion, ovulation, and fertilization. En Familiari G, Makabe S, Motta PM, eds: *Ultrastructure ofthe* ovary, Boston, 1991, Kluwer Academic, págs. 45-61.
Mather JP. Moore A. Li R-H: Activins. inhibins. and follistatins further thoughts on a growing family of regulators, *Proc Soc Exp Biol Med*215:209-222, 1997. Moodbidri SB, Garde SV Sheth AR: Inhibin: unity in diversity, *Arch
Androl* 28:149-157, 1992. Salustri A *et al:* Oocyte-granulosa cell interactions. En Adashi EY,
Leung PCK, eds. *The ovary,* Nueva York, 1993, Raven, págs. 209-225. Shoham 2 *et al:* The luteinizing hormone surge the final stage in ovulation induction modern aspects of ovulation triggering, *Fértil Steril* 64:237-251, 1995. Taieb F, Thibier C, Jessus C: On eyeling, oocytes and eggs, *Mol Re-
prod Devel* 48:397-411, 1997. Verhoeven G: Local control systems within the testis, *Bailleres Clin
Endocrinol Metab* 6(2):313-333, 1992. Willard HF: Centromeres of mammalian chromosomes, *Trenas Genet*
6(12):410-416, 1990. Wynn RM *Biology ofthe uterus,* Nueva York, 1977, Plenum. Zamboni L: Physiology and pathophysiology ofthe human spermato-
zoon: the role of electrón microscopy, *J Electron Microsc Tech*
17:412436, 1991.

2

TRANSPORTE DE LOS GAMETOS Y FECUNDACIÓN

En el capítulo 1 se describen tanto los orígenes como la maduración de los gametos masculinos y femeninos y las condiciones hormonales que hacen posible dicha maduración. También se describen los cambios cíclicos controlados por las hormonas, que tienen lugar en el tracto reproductor femenino y lo preparan para la fecundación y el soporte del desarrollo embrionario. En este capítulo se explica primero la forma en que el óvulo y el espermatozoide se juntan en el tracto reproductor femenino para que pueda tener lugar la fecundación. Así mismo, se analiza el complejo conjunto de interacciones que intervienen en la fecundación del óvulo por el espermatozoide.

OVULACIÓN Y TRANSPORTE DEL ÓVULO Y DEL ESPERMATOZOIDE

Ovulación

Hacia la mitad del ciclo menstrual, el folículo de Graaf maduro que contiene al óvulo que está detenido en la profase de la primera división meiótica se ha desplazado hacia la superficie del ovario. Bajo la influencia de las hormonas folículo-estimulante (FSH) y luteinizante (LH), el folículo se expande en forma considerable. Se termina la primera división meiótica y continuúa la segunda, que avanza hasta la etapa de metafase, cuando se produce la segunda detención de la meiosis. Después de la primera división meiótica se expulsa el primer cuerpo polar. Para este momento, el folículo sobresale en la superficie del ovario. El vértice de la protrusión será el **estigma.**

El estímulo para la ovulación es el pico de LH liberado por la adenohipófisis en el punto medio del ciclo menstrual. A los pocos minutos de la aguda elevación de la concentración sanguínea de LH, el flujo sanguíneo local aumenta tanto en las capas externas de la pared del folículo como en todo el ovario. Junto con el aumento de la irrigación sanguínea, las proteínas plasmáticas escapan hacia los tejidos a través de las vénulas poscapilares, de lo que resulta un edema localizado. El edema y la liberación de varios compuestos con actividad farmacológica, como las prostaglandinas, la histamina y la vasopresina, sirven de punto de partida para una serie de reacciones que redundan en la producción local de **colagenasa** (figura 2-1). Al mismo tiempo, la secreción de ácido hialurónico por las células de la granulosa produce el despegamiento de las capas de granulosa. La degradación del colágeno, la isquemia y la muerte de algunas de las células suprayacentes causan un debilitamiento de la pared externa del folículo. Este debilitamiento, con las posibles contribuciones de la presión continua del líquido antral (alrededor de 15 a 20 mmHg), y la contracción de elementos locales parecidos al músculo liso, conducen a la rotura de la pared externa del folículo unas ocho a 36 horas después del pico de LH.

La ovulación da como resultado la expulsión tanto del líquido antral como del óvulo desde el ovario hacia la cavidad peritoneal. Sin embargo, el óvulo no se expulsa en la forma de una sola célula desnuda sino como un complejo que consta de: 1) el óvulo, 2) la zona pelúcida, 3) la corona radiada de dos a tres capas celulares de espesor y 4) una matriz pegajosa que contiene las células que rodean al *cumulus oophorus.* Por convención, las células adheridas al óvulo se designan como **corona radiada** después de que se ha producido la ovulación. Normalmente en se libera un solo óvulo; la expulsión y fecundación de dos óvulos pueden dar origen a un embarazo de gemelos fraternos.

Algunas mujeres experimentan dolor de leve a pronunciado en el momento de la ovulación. Este dolor, que suele denominarse *mittelschmerz* (término alemán que significa "intermedio"), puede acompañar a la ligera hemorragia de la rotura folicular. Otro signo de ovulación es una leve elevación de la temperatura corporal basal. A menudo, esto se ha usado como punto de referencia en los métodos del ritmo para la anticoncepción.

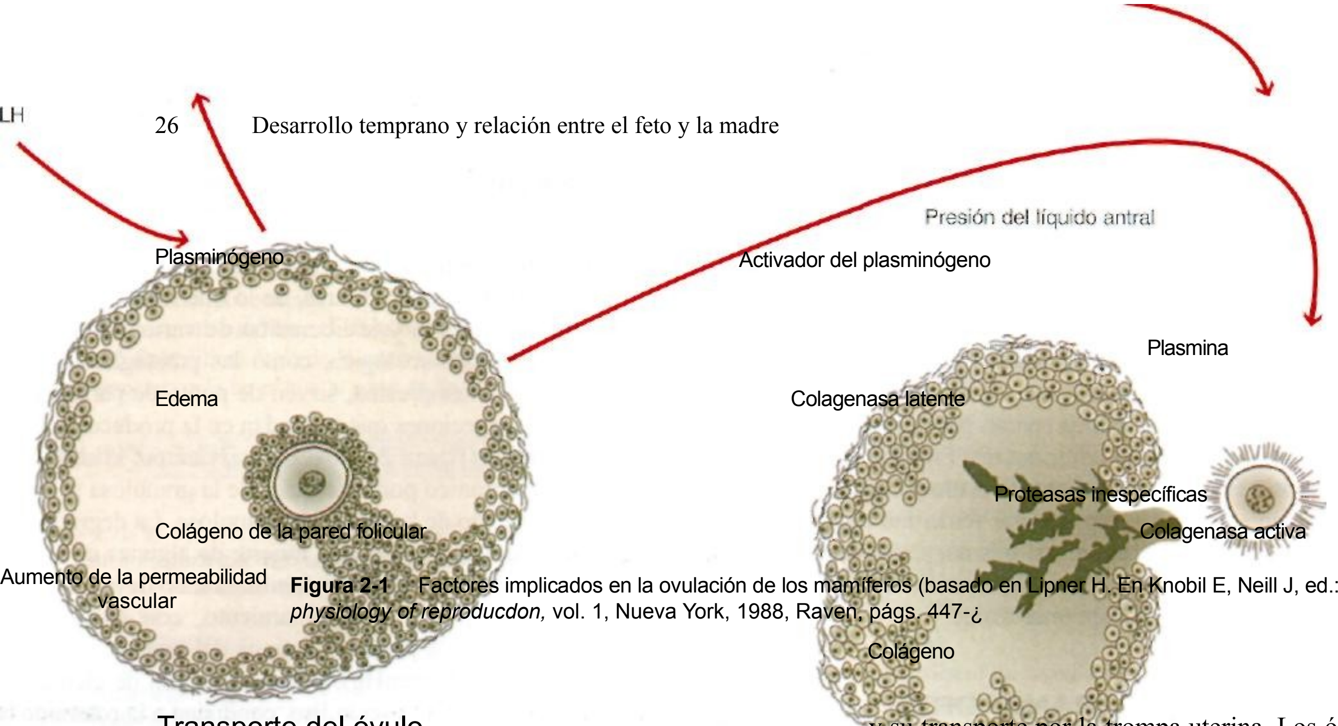

LH
Presión del líquido antral
Plasminógeno
Activador del plasminógeno
Plasmina
Edema
Colagenasa latente
Proteasas inespecíficas
Colagenasa activa
Colágeno de la pared folicular
Aumento de la permeabilidad vascular
Colágeno
Rotura folicular

Figura 2-1 Factores implicados en la ovulación de los mamíferos (basado en Lipner H. En Knobil E, Neill J, ed.: *The physiology of reproducdon,* vol. 1, Nueva York, 1988, Raven, págs. 447-¿

Transporte del óvulo

El primer paso en el transporte es la captación del óvulo expulsado por la trompa de Falopio. Poco antes de la ovulación, las células epiteliales de la trompa uterina se vuelven más ciliadas y aumenta la actividad de la musculatura lisa tubárica y del ligamento suspensorio como resultado de influencias hormonales. Al momento de la ovulación, las fimbrias del extremo de la trompa se acercan al ovario y parecen hacer un barrido rítmico sobre su superficie. Esta acción, más las corrientes originadas por los cilios, capta con gran efectividad el complejo ovular expulsado del folículo. Los estudios experimentales en conejos han demostrado que el aumento de volumen que hacen las cubiertas celulares alrededor del óvulo expulsado es importante para facilitar la captación de éste y su transporte por la trompa uterina. Los óvulos desnudos o los objetos inertes del mismo tamaño no se transportan tan fácilmente. Algunas evidencias sugieren que el óvulo humano puede necesitar menos de sus cubiertas celulares para el transporte que el óvulo del conejo.

Aun sin estos tipos de adaptaciones naturales, la capacidad de las trompas uterinas para captar el huevo es notable. Si las fimbrias de la trompa se extirpan, la captura del huevo se produce con gran frecuencia; ha habido embarazos en mujeres que tras una intervención quirúrgica sólo tenían un ovario y la trompa contralateral. En estos casos, el óvulo habría tenido que recorrer libre en la cavidad pélvica una distancia considerable antes de entrar en el *ostium* de la trompa del otro lado, o una trompa de gran longitud podría haber llegado hasta el ovario contralateral. Una vez dentro de la

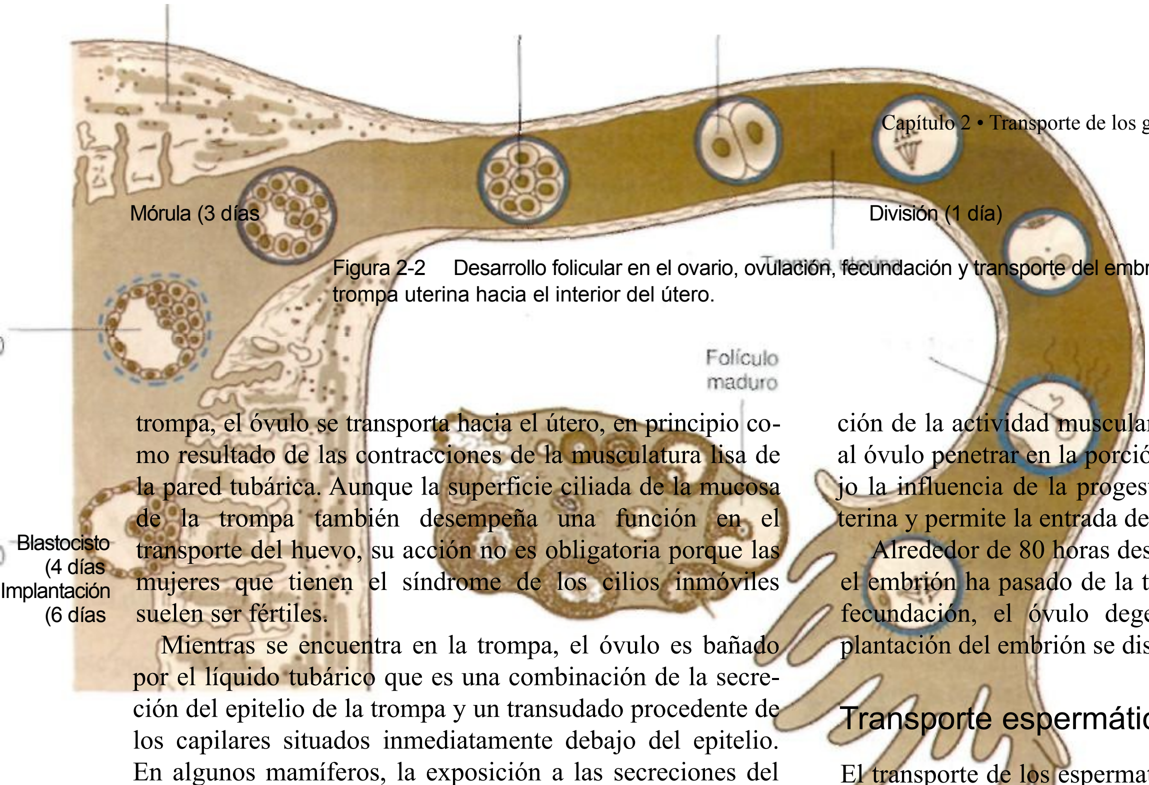


Figura 2-2 Desarrollo folicular en el ovario, ovulación, fecundación y transporte del embrión precoz por la trompa uterina hacia el interior del útero.

trompa, el óvulo se transporta hacia el útero, en principio como resultado de las contracciones de la musculatura lisa de la pared tubárica. Aunque la superficie ciliada de la mucosa de la trompa también desempeña una función en el transporte del huevo, su acción no es obligatoria porque las mujeres que tienen el síndrome de los cilios inmóviles suelen ser fértiles.

Mientras se encuentra en la trompa, el óvulo es bañado por el líquido tubárico que es una combinación de la secreción del epitelio de la trompa y un transudado procedente de los capilares situados inmediatamente debajo del epitelio. En algunos mamíferos, la exposición a las secreciones del oviducto es importante para la supervivencia del óvulo, pero la función de este líquido en los seres humanos no se ha establecido.

El transporte tubárico del óvulo suele tardar de tres a cuatro días, con independencia de si tiene lugar o no la fecundación (figura 2-2). El transporte del óvulo suele efectuarse en dos fases: un transporte lento en la ampolla (aproximadamente 72 horas) y una fase más rápida (ocho horas) durante las cuales el óvulo o el embrión pasa a través del istmo hacia el interior del útero (pág. 40). Mediante un mecanismo aún no comprendido del todo, quizás edema local o reducción de la actividad muscular, se impide de forma transitoria al óvulo penetrar en la porción ístmica de la trompa, pero bajo la influencia de la progesterona se relaja la unión tubouterina y permite la entrada del óvulo.

Alrededor de 80 horas después de la ovulación, el óvulo o el embrión ha pasado de la trompa al útero. Si no ha habido fecundación, el óvulo degenera y es fagocitado (la implantación del embrión se discute en el capítulo 3).

Transporte espermático

El transporte de los espermatozoides tiene lugar tanto en el \ arón como en la mujer. En el varón, el transporte de los espermatozoides se relaciona en forma estrecha con la madurez estructural y funcional, mientras que en el tracto reproductor femenino es importante que tantos espermatozoides como sea posible pasen con rapidez hasta el tercio externo de la trompa uterina, donde pueden encontrarse con el óvulo.

Después de la espermiogénesis en los túbulos seminíferos, los espermatozoides están maduros desde el punto de vista morfológico pero son inmóviles e incapaces de fecundar al óvulo (figura 2-3). Los espermatozoides son transpor-

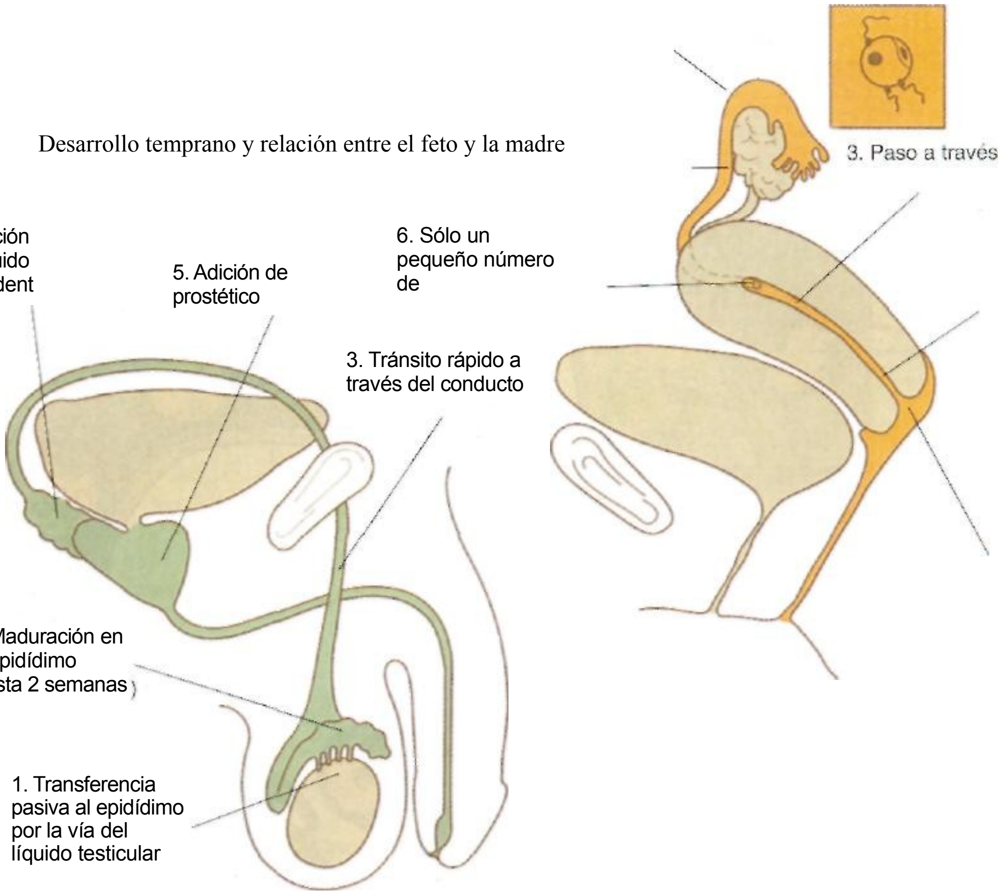

4. Adición de líquido procedent
5. Adición de prostético
6. Sólo un pequeño número de
3. Tránsito rápido a través del conducto
2. Maduración en el epidídimo (hasta 2 semanas)
1. Transferencia pasiva al epidídimo por la vía del líquido testicular
e de la vesícula seminal
juido
espermatozoides se sitúa cerca del óvulo en el momento adecuado
5. Paso por las trompas mediante mecanismos de natación y
4. Entrada en contracciones tubáricas
3. Paso a través
2. Paso a través del cérvix (fases rápida y lenta)
1. Los espermatozoides se depositan en el tercio superior de la vagina (elevación rápida del pH)

Figura 2-3 Transporte de los espermatozoides en el tracto reproductor masculino (A) y en el tracto reproductor femenino (B).

tados pasivamente en el líquido testicular desde los túbulos seminíferos hasta la cabeza del epidídimo a través de la *rete testis* y los conducidlos eferentes. Los impulsa la presión del líquido generada en los túbulos seminíferos y los ayudan las contracciones del músculo liso y las corrientes ciliares de los conductillos eferentes. Los espermatozoides están alrededor de doce días en el conducto muy enrollado del epidídimo, tiempo durante el cual experimentan su maduración bioquímica. Este período de maduración se asocia con cambios en las glucoproteínas de la membrana plasmática de la cabeza del espermatozoide. Cuando los espermatozoides han alcanzado la cola del epidídimo, ya pueden fecundar al óvulo.

En el momento de la eyaculación, los espermatozoides pasan rápidamente por el **conducto deferente** y se mezclan con las secreciones líquidas de las **vesículas seminales y** la **próstata.** El líquido prostático contiene abundante ácido cítrico, fosfatasa acida, iones de cinc y magnesio, mientras que el líquido de las vesículas seminales es rico en fructosa (la principal fuente de energía de los espermatozoides) y prostaglandinas. Los 2 a 6 mL de una eyaculación (semen o líquido seminal) suelen constar de 40 a 250 millones de espermatozoides mezclados con líquido alcalino procedente de las vesículas seminales (60% del total) y secreción acida (pH, 6,5) de la próstata (30% del total). El pH del semen normal suele estar entre 7,2 y 7,8. A pesar del gran número de espermatozoides normalmente presentes en el eyaculado, sólo 25 millones de cada eyaculación pueden ser compatibles con una fertilidad normal.

En la mujer, el transporte de los espermatozoides comienza en el tercio superior de la vagina y termina en la ampolla de la trompa uterina, donde los espermatozoides establecen contacto con el óvulo. Durante la cópula, el líquido seminal suele depositarse en el tercio superior de la vagina (figura 2-3), donde su composición y su capacidad de amortiguación inmediata protegen a los espermatozoides del líquido ácido que se encuentra en esta zona de la vagina. El líquido vaginal ácido suele ejercer una acción bactericida que protege al canal cervical de los organismos patógenos. En unos diez segundos, el pH de la vagina se eleva desde 4,3 hasta 7,2. El efecto amortiguador dura sólo unos pocos minutos en los seres humanos, pero da tiempo suficiente a los espermatozoides para que se aproximen al cérvix en un ambiente óptimo para su motilidad (pH de 6,0 a 6,5).

La siguiente barrera que los espermatozoides han de superar es el canal cervical y el moco que lo bloquea. Los cambios en la presión intravaginal pueden succionar a los espermatozoides hacia el orificio cervical, pero los movimientos natatorios también parecen ser importantes para que la mayoría de los espermatozoides puedan penetrar el moco cervical.

La composición y la viscosidad del moco cervical varían mucho durante el ciclo menstrual. Compuesto por **mucina cervical** (una glucoproteína con un alto contenido de carbohidratos) y componentes solubles, el moco cervical no es fácil de penetrar. No obstante, entre los días 9 y 16 del ciclo, su contenido de agua aumenta, lo cual facilita el paso de los espermatozoides por el cérvix alrededor del tiempo de la ovulación; este tipo de moco suele denominarse **moco** E. Después de la ovulación, bajo la influencia de la progesterona, cesa la producción de moco cervical acuoso y se produce un nuevo tipo de moco viscoso con un contenido de agua mucho menor, que se denomina **moco** G. Este moco progestacional es casi del todo resistente a la penetración de los espermatozoides. Conocer las propiedades del moco cervical ha sido un método bastante efectivo de planificación familiar natural.

Hay dos modos de transporte de los espermatozoides a través del cérvix. Uno es una fase de transporte rápido inicial, por el cual algunos espermatozoides pueden alcanzar las trompas uterinas entre cinco y 20 minutos después de la eyaculación. Este transporte rápido depende más de los movimientos musculares del tracto reproductor femenino que de la motilidad de los espermatozoides en sí misma. El otro, la fase lenta del transporte de los espermatozoides, implica que estos naden a través del moco cervical (viajando a una velocidad de 2 a 3 mm/h), su almacenamiento en las criptas cervicales y su paso final por el canal cervical incluso dos a cuatro días más tarde.

Se sabe relativamente poco sobre el paso de los espermatozoides a través de la cavidad uterina, pero la contracción del músculo liso uterino, más que la motilidad espermática, parece ser el principal mecanismo de transporte en este órgano. En este punto los espermatozoides entran en una de las trompas uterinas. Aunque se ha sugerido que el líquido folicular o algo asociado con el óvulo puedan ejercer un quimiotactismo sobre los espermatozoides en los mamíferos, esto no se ha comprobado y parece bastante probable que sea el azar lo que determina en cuál trompa uterina entrarán los espermatozoides. Una vez dentro de la trompa, los espermatozoides se acumulan en el istmo hasta que alguna señal asociada con la ovulación estimula su migración adicional por la trompa arriba. En el momento de su liberación, los espermatozoides entran en un **período de hiperactividad** transitorio que consiste en movimientos natatorios exagerados que pueden liberarlos de los sitios de su unión temporal en el istmo.

Un número sorprendentemente reducido de espermatozoides (sólo unos 200) se encuentran en el extremo distal de la trompa en el momento adecuado. Con los movimientos musculares de la trompa y algunos movimientos natatorios, los espermas siguen su camino por la trompa arriba e incluso fuera del infundíbulo y hacia la cavidad peritoneal. El transporte simultáneo de un óvulo hacia el útero y de espermatozoides hacia el extremo distal de la trompa se explica en la actualidad con base en las contracciones peristálticas de la musculatura tubárica, que subdividen la trompa en compartimientos. En uno de ellos en particular, los gametos quedan atrapados en movimientos de rotación que en uno o dos días aproximan al óvulo y al espermatozoide.

Los cálculos más recientes sugieren que los espermatozoides pueden mantener su actividad en el tracto reproductor femenino hasta por unas 80 horas. Durante su paso por el aparato tracto reproductor, los espermatozoides experimentan la reacción de **capacitación.** Ésta consiste en la alteración de la superficie de las glucoproteínas de los espermatozoides bajo la influencia de las secreciones de los tejidos del tracto reproductor femenino, y es necesaria para que los espermatozoides puedan fecundar al óvulo. Esto último por lo general ocurre en la porción ampular de la trompa uterina.

Formación y función del cuerpo lúteo de la ovulación y del embarazo

Mientras que el óvulo está pasando por las trompas uterinas, el folículo roto del cual surgió sufre una serie de cambios profundos esenciales para la progresión de los acontecimientos que den lugar a un embarazo normal (figura 1-8).

Poco después de la ovulación, la membrana basal que separa las células de la granulosa de las células de la teca interna se rompe y permite que crezcan vasos sanguíneos tecales hacia el interior de la cavidad del folículo roto. Al mismo tiempo, las células de la granulosa pasan por una serie de cambios importantes en su forma y su función **(luteinización).** En unas 30 a 40 horas desde el pico de LH, estas células -que ahora se llaman **células luteínicas de la granulosa-** comienzan a producir cantidades crecientes de progesterona con algo de estrógenos. Este patrón de secreción sirve de base hormonal para los cambios de los tejidos reproductores femeninos en la última mitad del ciclo menstrual, durante este período el folículo sigue creciendo. A causa de su color amarillo se le conoce como **cuerpo lúteo.** Las células luteinizadas de la granulosa se distinguen en la fase final; aunque han dejado de dividirse, continúan segregando progesterona durante diez días.

En ausencia de fecundación y de un estímulo hormonal suministrado por el embrión precoz, el cuerpo lúteo comienza a degenerar **(luteólisis)** al final del ciclo menstrual. La luteólisis parece implicar tanto la programación previa de las células lúteas para la **apoptosis** (muerte celular) como la de los **factores luteolíticos uterinos,** por ejemplo la **prostaglandina F_2.** La regresión del cuerpo lúteo y la reducción concomitante de la producción de progesterona causan una deprivación hormonal que redunda en los cambios degenerativos del tejido endometrial durante los últimos días del período menstrual.

Durante la regresión del cuerpo lúteo, las células luteinizadas de la granulosa degeneran y son remplazadas por tejido de colágeno cicatricial. A causa de su color blanquecino, el antiguo cuerpo lúteo se conoce ahora con el nombre de *corpus ulbicans* (cuerpo blanco).

Si se produce la fecundación, la producción de la hormona proteica **gonadotropina coriónica humana** por los futuros tejidos placentarios mantiene al cuerpo lúteo en estado funcional e incluso hace que aumente su tamaño y su producción de hormonas. Dado que las células luteinizadas de la granulosa no pueden dividirse y también dejan de producir progesterona al cabo de diez días, el gran **cuerpo lúteo**

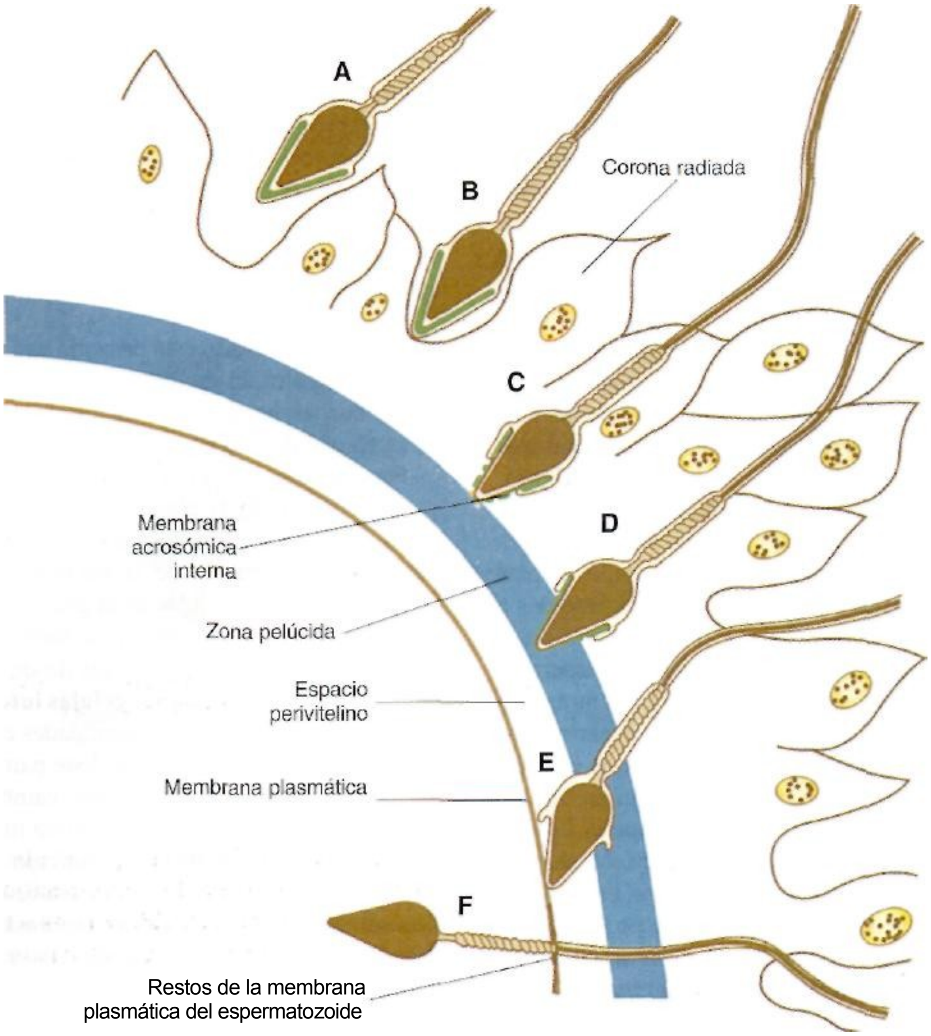

A
B
Corona radiada
C
Membrana acrosómica interna
D
Zona pelúcida
Espacio perivitelino
E
Membrana plasmática
F
Restos de la membrana plasmática del espermatozoide

Figura 2-4 Secuencia de los acontecimientos en la penetración de las cubiertas y la membrana plasmática del óvulo. A y B. Penetración de la corona radiada, C y D. anclaje a la zona pelúcida y reacción acrosómica, E y F. unión a la membrana plasmática y entrada en el óvulo.

gestacional se compone principalmente de células teca luteínicas. El cuerpo lúteo del embarazo conserva su función durante los primeros meses de la gestación. Después del segundo mes, la placenta produce cantidades suficientes de estrógenos y progesterona para mantener el embarazo por sí sola. En este punto la gestación continuaría aún si se extirparan los ovarios.

FECUNDACIÓN

La fecundación es una serie de procesos, más que un acontecimiento único. Vistos en el sentido más amplio, estos procesos comienzan cuando los espermatozoides empiezan a penetrar la corona radiada que rodea al óvulo y terminan con la mezcla de los cromosomas maternos y paternos después de que el espermatozoide ha entrado en el óvulo.

Penetración de la corona radiada

Cuando los espermatozoides se encuentran por primera vez con el óvulo en la ampolla de la trompa uterina, se enfrentan a la corona radiada y posiblemente a algunos restos del montículo ovárico *{cumulus oophorus),* que representa la capa más externa del complejo ovular (figura 2-4). La corona radiada es una capa muy celular que tiene una matriz intercelular formada por proteínas y una alta concentración de carbohidratos, en especial ácido hialurónico.

Aunque durante mucho tiempo se ha creído que la hialu-ronidasa que emana de los espermatozoides desempeña un papel fundamental en la penetración de la corona radiada, la evidencia no es absoluta. Al parecer, los movimientos natatorios activos de los espermatozoides son esenciales en la penetración.

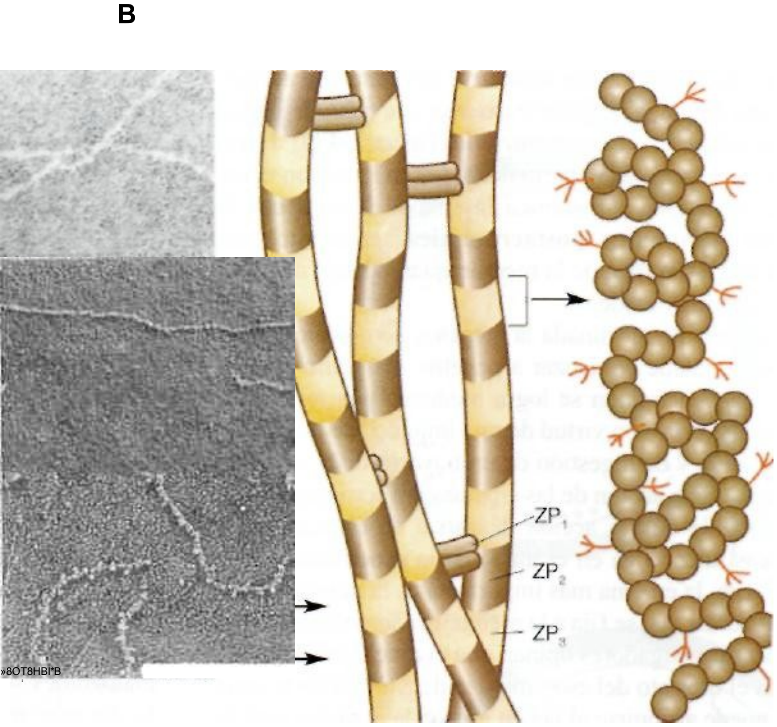


Figura 2-5 A. Componentes filamentosos de la zona pelúcida de los mamíferos (ratón), B. organización molecular de los filamentos de la zona pelúcida. *A la derecha,* estructura de la glucoproteína ZP$_3$ (A y B tomados de Wasserman PM: *SciAm* 259(6):82, 1988).

Cuadro 2-1 Algunas de las principales enzimas acrosómicas de los mamíferos

Proteinasa acida	Fosfolipasa C
Acrosina	p-Galactosidasa
Arilaminidasa	p-Glucuronidasa
Arilsulfatasa	Hialuronidasa
Colagenasa	Neuraminidasa
Esterasa	Proacrosina

Anclaje a la zona pelúcida y penetración de la misma

La **zona pelúcida,** que tiene un espesor de 13 um en los seres humanos, consta principalmente de tres glucoproteínas: ZP,, ZP$_2$ y ZP$_3$, con pesos moleculares de 200.000, 120.000 y 83.000 daltons. La ZP$_2$ y la ZP, se combinan para formar unidades básicas que se polimerizan en largos filamentos, los cuales se unen a intervalos mediante puentes cruzados de moléculas de ZP, (figura 2-5). Se calcula que la zona pelúcida del óvulo no fecundado del ratón contiene más de un millardo de copias de la proteína ZP$_3$.

Después de que han penetrado la corona radiada, los espermatozoides establecen una fuerte unión con la zona pelúcida por medio de la membrana plasmática de sus cabezas (figura 2-4). La molécula ZP,, específicamente los O-ligan-dos oligosacáridos anclados al núcleo polipeptídico, actúa como receptor de espermatozoides en la zona pelúcida del ratón. Las moléculas de la superficie de la cabeza del espermatozoide actúa como lugares específicos de unión para los receptores espermáticos ZP, de la zona pelúcida. Se han propuesto varias moléculas, de las cuales una candidata muy probable es la galactosil transferasa.

Al unirse a la zona pelúcida, los espermatozoides de los mamíferos experimentan la **reacción acrosómica.** La esencia de esta reacción es la fusión de partes de la membrana acrosómica externa con la membrana plasmática suprayacente y la liberación de las partes fusionadas en forma de pequeñas vesículas. El resultado es la expulsión de una gran cantidad de enzimas que están almacenadas en el acrosoma (cuadro 2-1).

La reacción acrosómica de los mamíferos parece ser estimulada por la molécula ZP_3 (figura 2-5). En contraste con la función de receptor espermático de la ZP,, un gran segmento de la cadena polipeptídica de la molécula de ZP, debe estar presente para inducir la reacción acrosómica. Uno de los sucesos iniciadores de la reacción acrosómica es el paso masivo de Ca$_{-}^{+}$ a través de la membrana plasmática de la cabeza del espermatozoide. Este proceso, que se acompaña de entrada de Na^+ y de salida de H", eleva el pH intracelular. Pronto se produce la fusión de la membrana acrosómica externa con la membrana plasmática suprayacente. A medida que las vesículas se fusionan, las membranas se desprenden, el contenido enzimático del acrosoma se libera y puede ayudar a los espermatozoides a encontrar su camino a través de la zona pelúcida.

Después de la reacción acrosómica, la membrana acrosómica interna forma la superficie externa que cubre la mayor parte de la cabeza del espermatozoide (figura 2-4 D). Hacia la base de la cabeza del espermatozoide (en la región ecuatorial), la membrana acrosómica interna se fusiona con la **membrana plasmática postacrosómica** remanente para mantener la continuidad de la membrana alrededor de la cabeza del espermatozoide.

Sólo después de terminada la reacción acrosómica el espermatozoide puede comenzar a penetrar con éxito la zona pelúcida. Tal penetración se logra mediante una mezcla de propulsión mecánica en virtud de movimientos de la cola del espermatozoide y de digestión de un trayecto de la zona pelúcida mediante la acción de las enzimas del acrosoma. Aunque es probable que la acción de varias de estas enzimas acrosómicas intervenga en el inicio de la penetración a través de la zona, la enzima más importante es la **acrosina,** una proteinasa sérica que se fija a la membrana acrosómica interna. Muchos investigadores opinan que el túnel bien definido que marca el trayecto del espermatozoide a través de la zona pelúcida puede atribuirse al hecho de que la acrosina está ligada a la membrana y que no es difusible. Una vez que el espermatozoide ha hecho su trayecto por la zona y hacia el interior del **espacio perivitelino** (el espacio que queda entre la membrana plasmática del óvulo y la zona pelúcida), puede establecer contacto directo con la membrana plasmática del óvulo.

Unión y fusión del espermatozoide y el óvulo

Después de un breve período de tránsito a través del espacio perivitelino, hace contacto con el óvulo. En dos fases distintas, el espermatozoide primero se fija y después se fusiona con la membrana plasmática del óvulo. La unión entre el espermatozoide y el huevo tiene lugar en la **región ecuatorial** de la cabeza del espermatozoide, donde la membrana acrosómica interna ya se ha fusionado con la membrana plasmática remanente del espermatozoide y las microvellosidades que rodean a la mayor parte del óvulo. Las moléculas de la membrana plasmática del espermatozoide se ligan a las moléculas de **integrina aópl** de la superficie del óvulo. La reacción acrosómica parece causar algunos cambios en las propiedades de la membrana del espermatozoide porque si la reacción acrosómica no ha tenido lugar, el espermatozoide no puede fusionarse con el óvulo. La fusión real entre el espermatozoide y el óvulo hace que sus membranas plasmáticas establezcan una continuidad. Después de la fusión inicial, el contenido del espermatozoide (la cabeza, la pieza media y usualmente la cola) se sumerge dentro del óvulo (figura 2-6), mientras que su membrana plasmática, que es diferente de la del óvulo desde el punto de vista antigénico, se incorpora la membrana plasmática del óvulo y sigue siendo reconocible al menos hasta el comienzo de la división del óvulo fecundado o cigoto. Aunque las mitocondrias localizadas en el cuello del espermatozoide entran en el óvulo, no parecen contribuir al complemento mitocondrial funcional del cigoto.

Prevención de la polispermia

Una vez que un espermatozoide se ha fusionado con un óvulo, debe evitarse la entrada de otros espermatozoides en el óvulo **(polispermia)** o es probable que se produzca un desarrollo anómalo. En la fecundación de los vertebrados, suele haber dos bloqueos contra la polispermia, uno lento y uno rápido.

El **bloqueo rápido de la polispermia,** que se ha estudiado en los erizos de mar, consta de una rápida despolarización eléctrica de la membrana plasmática del óvulo. El potencial de reposo de la membrana del óvulo cambia desde unos -70 mV hasta +10 mV en los primeros dos segundos después de la fusión del espermatozoide con el óvulo. Este cambio en el potencial de membrana impide que otros espermatozoides se adhieran a la membrana plasmática del óvulo. Se sabe poco sobre el bloqueo rápido de la polispermia en el óvulo humano, pero como no hay más que unos pocos espermatozoides en torno al óvulo de los mamíferos en el momento de la fecundación, la necesidad de un bloqueo rápido efectivo parece ser menor que en el erizo de mar. El bloqueo rápido es corto, suele durar sólo un minuto en los erizos y cinco en los mamíferos. Este tiempo es suficiente para que el óvulo prepare un bloqueo lento permanente.

El **bloqueo lento de la polispermia** comienza con la propagación de una oleada de Ca^{+}~ a partir del lugar de la unión entre el espermatozoide y el óvulo. En un par de minutos, la oleada de Ca"^{1}"^{1}" ha recorrido todo el óvulo, actuando de forma secuencial sobre los granulos corticales a medida que pasa por ellos. La exposición al Ca^{++} hace que los granulos corticales se fusionen con la membrana plasmática y que liberen su contenido (enzimas hidrolíticas y polisacáridos) hacia el espacio perivitelino. Los polisacáridos liberados en el espacio perivitelino se hidratan y se hinchan, y esto hace que la zona pelúcida se reorganice en la superficie del óvulo.

Los productos secretorios de los granulos corticales se difunden hacia la zona pelúcida porosa e hidrolizan las moléculas receptoras de espermatozoides (ZP_3 en el ratón) de la zona. Esta reacción, denominada **reacción de zona,** en esencia elimina la capacidad de los espermatozoides de adherirse y de penetrar la zona. Esta reacción en la zona ha sido observada visualmente en los óvulos humanos que se han sometido a fecundación *in vitro.*

Las diferencias moleculares entre especies en las regiones de unión de espermatozoides de la molécula de ZP_3 pueden servir como base para impedir que los espermatozoides de una especie puedan fecundar el óvulo de otra especie. En los mamíferos, hay menos variaciones de especie en la composición de la ZP_3; esto puede explicar por qué la penetración de la zona pelúcida por los espermatozoides de especies de mamíferos estrechamente relacionadas es posible en ocasiones,

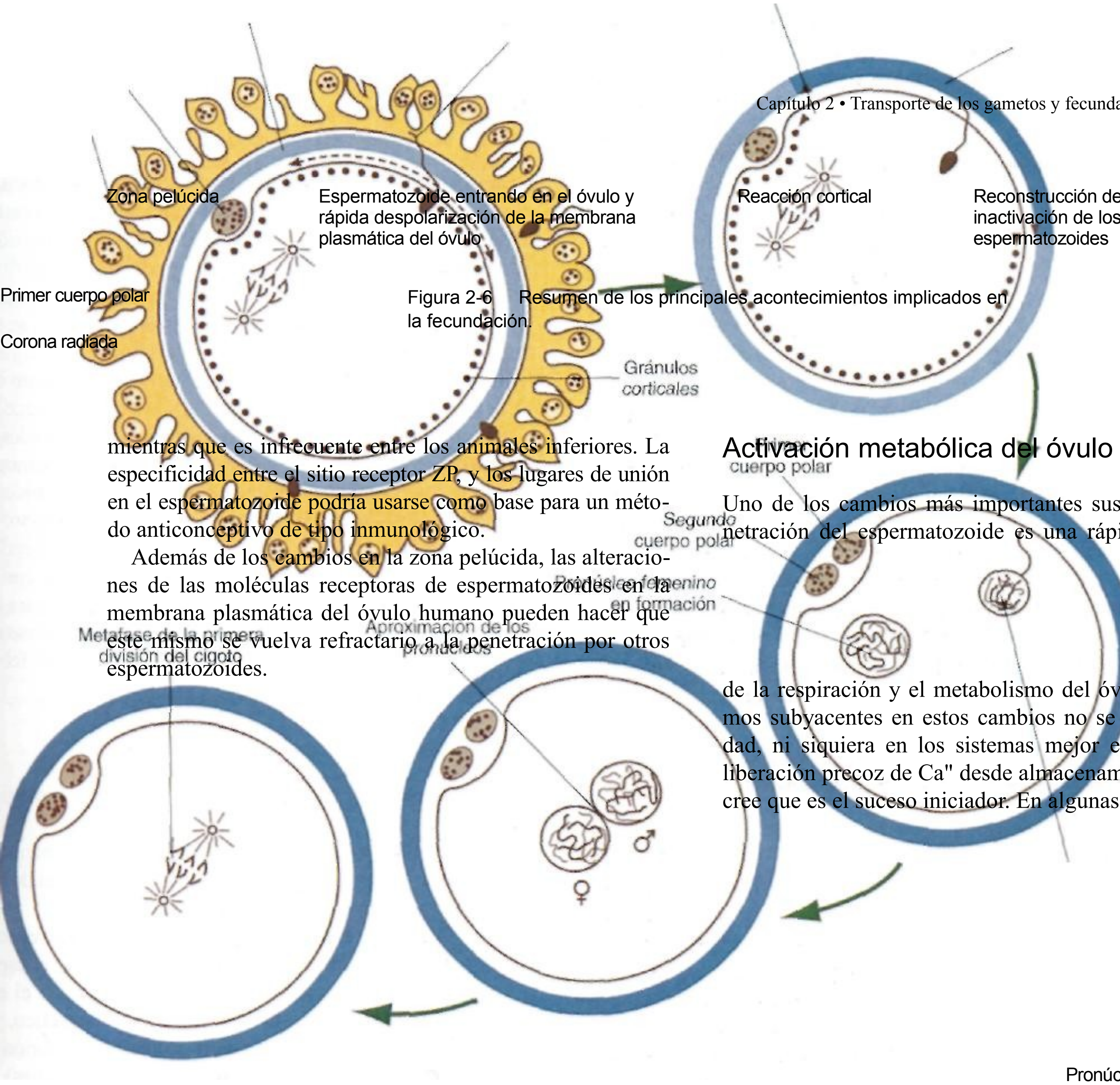

Zona pelúcida
Espermatozoide entrando en el óvulo y rápida despolarización de la membrana plasmática del óvulo
Reacción cortical
Reconstrucción de la zona pelúcida e inactivación de los receptores de espermatozoides
Primer cuerpo polar
Corona radiada
Gránulos corticales
Primer cuerpo polar
Segundo cuerpo polar
Pronúcleo femenino en formación
Se termina la segunda división meiótica
Metafase de la primera división del cigoto
Aproximación de los pronúcleos
♂
♀
Pronúcleo masculino en formación

Figura 2-6 Resumen de los principales acontecimientos implicados en la fecundación.

mientras que es infrecuente entre los animales inferiores. La especificidad entre el sitio receptor ZP, y los lugares de unión en el espermatozoide podría usarse como base para un método anticonceptivo de tipo inmunológico.

Además de los cambios en la zona pelúcida, las alteraciones de las moléculas receptoras de espermatozoides en la membrana plasmática del óvulo humano pueden hacer que este mismo se vuelva refractario a la penetración por otros espermatozoides.

Activación metabólica del óvulo

Uno de los cambios más importantes suscitados por la penetración del espermatozoide es una rápida intensificación de la respiración y el metabolismo del óvulo. Los mecanismos subyacentes en estos cambios no se conocen a cabalidad, ni siquiera en los sistemas mejor estudiados, pero la liberación precoz de Ca" desde almacenamientos internos, se cree que es el suceso iniciador. En algunas especies, la liberación de Ca^{++} va seguida en corto tiempo por un intercambio de Na' extracelular por H intraceluíar a través de la membrana plasmática. El resultado es una elevación en el pH intraceluíar, que precede a un incremento del metabolismo oxidativo.

Descondensación del núcleo del espermatozoide

En el espermatozoide maduro, la cromatina nuclear está empacada en forma muy apretada, debido en gran parte a las uniones cruzadas —SS— (disulfuro) que se producen entre las moléculas de protamina que constituyen complejos con el ácido desoxirribonucleico (DNA) durante la espermatogénesis. Poco después de que la cabeza del espermatozoide entra en el citoplasma del óvulo, la permeabilidad de su membrana nuclear comienza a aumentar, lo cual permite que los factores citoplásmicos del interior del óvulo afecten el contenido nuclear del espermatozoide. Después de la reducción de las uniones disulfuro de las protaminas a grupos sulfhidrilo (—SH—) por el glutatión reducido en el ooplasma, las protaminas se pierden con rapidez de la cromatina del espermatozoide, y la cromatina comienza a extenderse en el núcleo (ahora denominado **pronúcleo)** a medida que se desplaza para acercarse al material nuclear del óvulo. Después de un corto período durante el cual los cromosomas masculinos están desnudos, las histonas empiezan a asociarse con los cromosomas.

CASO CLÍNICO

Una mujer de 33 años que fue sometida a una histerecto-mía desea fervientemente tener un hijo propio. Puede producir óvulos porque sus ovarios son funcionales. Ella y su esposo, que es un hombre muy pudiente, desean intentar la fertilización *in vitro* y la transferencia embrionaria. Encuentran a una mujer, que por US $ 10.000 está dispuesta a permitir que le transfieran a su útero el embrión de la pareja y a servir como madre sustituía durante el embarazo. La inducción de la superovulación se realiza con mucho éxito y los médicos logran fertilizar ocho óvulos *in vitro.* Se implantan tres embriones en la madre sustituía; el resto se congela para posible uso en el futuro. La transferencia embrionaria tiene éxito, y la madre sustiíula queda embarazada de gemelos. Después de que ésíos nacen, la madre susíiíuía sienie que na esíablecido un vínculo ían inlenso con ellos que cree que tiene derecho a criarlos. Los padres genéticos llevan el caso aníe los íribunales, pero aníes de que la demanda llegue aníe los jueces, la pareja muere en un accidente aéreo. La madre susíiíuía ahora sosíiene que ella debe recibir la enorme herencia en nombre de sus gemelos, pero la hermana del padre, igualmeníe al lanío de las implicaciones monelarias, reclama que debe ser ella quien se encargue de los gemelos. También surge el problema de qué hacer con los cinco embriones congelados resíaníes .

Esle caso es ficíicio, pero lodos sus elementos han acaecido de forma aislada. ¿Cómo resolvería usted los siguientes aspectos éticos y legales?: ¿A quién se deben adjudicar los gemelos? ¿Qué debe hacerse con los embriones congelados restantes?

Terminación de la meiosis y desarrollo del pronúcleo en el óvulo

Después de la penetración del óvulo por el espermatozoide, el núcleo del óvulo, que ha estado detenido en la metafase de la segunda división meiótica, termina la última división y libera un **segundo cuerpo polar** dentro del espacio perivitelino (figura 2-6). La membrana del pronúcleo, derivada en su mayor parte del retículo endoplásmico del óvulo, se forma alrededor del material cromosómico femenino. Algunos factores citoplásmicos parecen controlar el crecimiento tanto del pronúcleo femenino como del masculino. Parece haber replicación del DNA en los pronúcleos haploides en desarrollo, y cada cromosoma forma dos cromátides a medida que los pronúcleos se aproximan entre sí. Cuando los pronúcleos masculino y femenino entran en contacto, las membranas se rompen y los cromosomas se entremezclan. Los cromosomas maternos y paternos se organizan con rapidez alrededor de un huso mitótico en preparación para una división mitótica corriente. En este punto, puede decirse que el proceso de la fecundación ha terminado y el óvulo fecundado se denomina **cigoto.**

¿Qué se logra con la fecundación?

El proceso de la fecundación ata varios cabos biológicos sueltos:

12. Estimula al huevo a terminar la segunda división meiótica.
13. Restablece en el cigoto el número diploide normal de cromosomas (46 en los seres humanos).
14. Se determina el sexo del futuro embrión mediante el complemento cromosómico del espermatozoide (si el esper-ma contiene 22 autosomas y un cromosoma X, el embrión será femenino desde el punto de vista genético, y si contiene 22 autosomas y un cromosoma Y, el embrión será masculino. *Véase* el capítulo 15 para más detalles).
15. A través de la mezcla de los cromosomas paternos y maternos, el cigoto es un producto genéticamente único de la redistribución cromosómica, lo cual es importante para la viabilidad de cualquier especie.
16. El proceso de la fecundación causa la activación metabólica del óvulo, que es necesaria para que se produzcan la división y el desarrollo embrionario posterior.

RESUMEN

- La ovulación es estimulada por un pico de LH y FSH en la sangre. La expulsión del óvulo a partir del folículo de Graaf implica edema e isquemia locales con degradación del colágeno, con una posible contribución de la presión del líquido y actividad del músculo liso en la rotura de la pared folicular.

CORRELACIÓN CLÍNICA 2-1

Tratamiento de la infertilidad mediante fecundación *in vitro* y transferencia embrionaria

Ciertos tipos de infertilidad causada por un número o una motilidad inadecuados de los espermatozoides o por la obstrucción de las trompas uterinas se tratan en la actualidad mediante la fertilización *in vitro* de un óvulo y la posterior transferencia del cigoto en división al tracto reproductor de la mujer. Para lograr esto se requiere la aplicación secuencial de diversas técnicas que inicialmente se desarrollaron para la reproducción asistida de animales domésticos como vacas y ovejas. Las técnicas pertinentes son: 1) estimulación de la producción de gametos, 2) obtención de gametos masculinos y femeninos, 3) almacenamiento de los gametos, 4) fertilización de los óvulos, 5) cultivo *in vitro* de los cigotos en división, 6) conservación de los embriones y 7) introducción de los embriones dentro del útero (figura 2-7).

ESTIMULACIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE GAMETOS

La ovulación se estimula mediante la alteración de las relaciones hormonales existentes. Para las mujeres que están en anovulación (que no ovulan), estas técnicas solas pueden bastar para permitir la concepción.

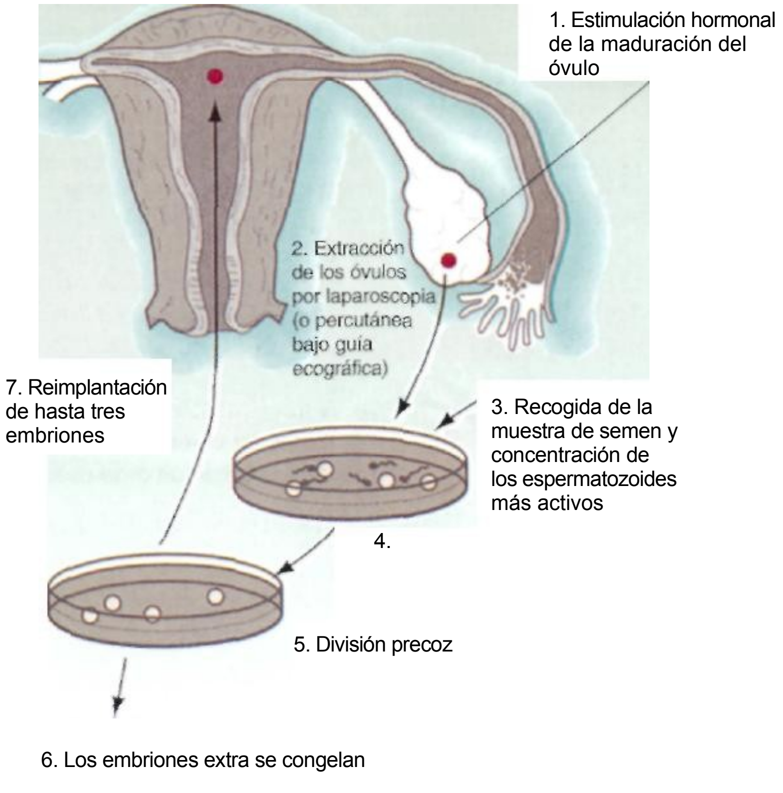
En general, se han usado tres tipos de terapias para estimular la producción de gametos. La primera consiste en la administración de citrato de clomifeno, un antiestrógeno no esferoide que compite con los estrógenos por los lugares de unión en la hipófisis y posiblemente en el hipotálamo y los ovarios. Este fármaco suprime la retroalimentación negativa normal de los estrógenos en la hipófisis (figura 1-14), de lo que resurta un aumento en las concentraciones séricas de LH y FSH. El resultado característico es una ovulación múltiple; esto es un resultado deseado para la fertilización artificial porque fertilizar más de un óvulo a la vez es más eficiente. En ocasiones, sin embargo, una mujer que ha usado citrato de clomifeno para la inducción de la ovulación produce embarazos múltiples, pues se han registrado varios casos de nacimientos de quíntuples a séptuples.

Otros métodos de inducción de la ovulación son la aplicación de la gonadotropina menopáusica humana (GMh) o la administración pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Estas técnicas son más costosas que la administración del clomifeno.

OBTENCIÓN DE LOS GAMETOS

Para la inseminación artificial *in vivo* o la fecundación artificial *in vitro,* es corriente obtener espermatozoides por masturbación. No obstante, la recogida de los óvulos requiere de asistencia tecnológica. La monitorización continua del curso de la ovulación inducida se logra con la aplicación de técnicas de imagen, en especial la ecografía diagnóstica.

La recogida real de los oocitos implica su aspiración de los folículos maduros. Aunque originalmente se hacía por **laparoscopia** (observación directa mediante la inserción de un laparoscopio a través de una pequeña incisión en la pared


1. Estimulación hormonal de la maduración del óvulo
2. Extracción de los óvulos por laparoscopia (o percutánea bajo guía ecográfica)
7. Reimplantación de hasta tres embriones
3. Recogida de la muestra de semen y concentración de los espermatozoides más activos
4.
5. División precoz
6. Los embriones extra se congelan

O

Figura 2-7 Representación esquemática de un procedimiento típico de fecundación *in vitro* y transferencia embrionaria en seres humanos.

Continúa

CORRELACIÓN CLÍNICA 2-1

Tratamiento de la infertilidad mediante fecundación *in vitro* y transferencia embrionaria *{continuación)*

abdominal de la mujer), la obtención se hace en la actualidad bajo guía ecográfica. Se inserta una aguja de aspiración en cada folículo maduro y se ejerce una ligera succión con una jeringa; después los oocitos se ponen en un medio de cultivo en preparación para la fertilización *in vitro.*

ALMACENAMIENTO DE LOS GAMETOS

Aunque los óvulos y los espermatozoides suelen ponerse juntos poco después de obtenerlos, en algunas circunstancias los gametos (en especial los espermatozoides), se almacenan durante períodos variables antes de usarlos. Si se llevan los espermatozoides suspendidos en preparaciones de glice-rina a la temperatura del nitrógeno líquido, pueden conservarse durante años sin que pierdan su poder fertilizante normal. La congelación de óvulos es posible, pero mucho más problemática.

FECUNDACIÓN Y CULTIVO DE EMBRIONES *IN VITRO*

Los tres ingredientes para una fertilización *in vitro* con éxito son: 1) óvulos maduros, 2) espermatozoides activos normales y 3) un ambiente de cultivo apropiado.

Uno de los factores más importantes para obtener una fecundación *in vitro* con éxito es conseguir oocitos maduros apropiados. Los óvulos aspirados de una mujer suelen encontrarse en diferentes etapas de madurez. Los óvulos inmaduros se cultivan durante un tiempo corto para que sean más fértiles. Los óvulos aspirados están rodeados por la zona pelúcida, la corona radiada y una cantidad variable de tejido del cúmulo.

Los espermatozoides, ya sean frescos o congelados, se preparan separándolos lo más posible del líquido seminal. Éste reduce su capacidad de fecundación, en parte porque contiene factores discapacitantes. Después de la capacitación, que en los seres humanos puede lograrse exponiendo los espermatozoides a ciertas soluciones iónicas, se añade un número definido de espermatozoides al cultivo en concentraciones de 10.000 a 500.000/mL Las tasas de fecundación *in vitro* varían de un centro a otro, pero el 75% representa un promedio realista.

En casos de infertilidad causada por **oligospermia** (muy pocos espermatozoides) o por porcentajes demasiado altos de formas anormales de espermatozoides, es posible obtener múltiples eyaculados durante un período prolongado. Éstos se congelan y se juntan para obtener un número adecuado de espermatozoides viables. En algunos casos se microinyectan pocos espermatozoides en el **espacio perivi-telino** en el interior de la zona pelúcida. Aunque este procedimiento puede compensar el número demasiado pequeño de espermatozoides viables, introduce el riesgo de polispermia pues se elude la función normal de control de la zona pelúcida. Una variación reciente de la fertilización *in vitro* es la inyección directa de un espermatozoide dentro de un oocito (figura 2-8). Esta técnica se ha usado en casos de grave deterioro de la función o de la cantidad de espermatozoides.

Por fortuna, la división *in vitro* de los embriones humanos tiene mayor porcentaje de éxitos que la de la mayoría de las especies de mamíferos. Suele permitirse que los embriones se desarrollen hasta la etapa de dos a ocho células antes de considerarlos preparados para implantarlos en el útero.

En general, todos los óvulos que se obtienen de las ovulaciones múltiples de una mujer se fecundan *in vitro* durante el mismo período. Existen razones muy prácticas para hacerlo. Una es que a causa de la baja tasa de éxito de la transferencia embrionaria, es aconsejable implantar más de un embrión (por lo común hasta tres) en el útero en una sola vez. Otra razón es económica y también tiene que ver con la baja tasa de éxito de la transferencia embrionaria. Los embriones diferentes de los que se usan en el procedimiento inicial se almacenan para uso futuro si la primera transferencia embrionaria resulta fallida. Esta reserva ahorra gran cantidad de tiempo y miles de dólares a la paciente.

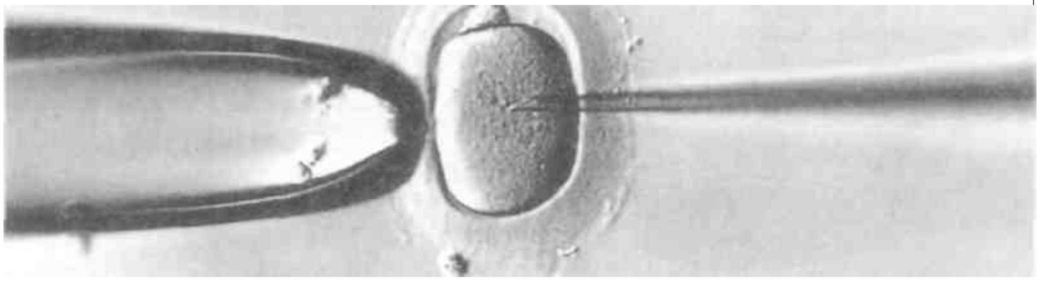


Figura 2-8 Microinyeccion de un espermatozoide en un oocito humano. La micropipeta que contiene el espermatozoide está entrando en el oocito desde el lado derecho (tomado de Veeck LL: *Atlas of the human oocyte and early conceptus,* vol. 2, Baltimore, 1991, Williams & Wilkins).

CORRELACIÓN CLÍNICA 2-1

Tratamiento de la infertilidad mediante fecundación *in vitro* v transferencia embrionaria

PRESERVACIÓN DE EMBRIONES

Los embriones preservados para su posible uso futuro se tratan con crioprotectores (por lo general glicerol o dimetilsulfóxido) para reducir el daño por la formación de cristales de hielo. Se llevan lentamente a temperaturas muy bajas (casi siempre inferiores a -100°C) para detener toda actividad metabólica. El tiempo durante el cual deben mantenerse los embriones congelados y el procedimiento para tratarlos si la primera implantación tiene éxito son aspectos con implicaciones tanto técnicas como éticas.

TRANSFERENCIA EMBRIONARIA A LA MADRE

La transferencia del embrión a la madre es un paso sencillo desde el punto de vista técnico; sin embargo, en todo el proceso, éste es el paso que está sujeto a una mayor tasa de fracaso. Por lo común sólo del 10 al 25% de los intentos de transferencia embrionaria dan como resultado un embarazo viable.

La transferencia embrionaria suele realizarse mediante la introducción de un catéter a través del cérvix hasta la cavidad uterina y después se expulsa el embrión o los embriones del catéter. La paciente permanece inmóvil, preferiblemente acostada durante varias horas después de la transferencia.

Las razones para la baja tasa de éxito de las transferencias embrionarias no son del todo claras, pero también es posible que el número de embarazos a término después de la fecundación normal *in vivo* sea sólo de aproximadamente un tercio. Si se produce una implantación normal, el resto del embarazo suele ser de curso normal y terminar en un nacimiento igualmente normal.

TRANSFERENCIA INTRATUBARICA

Ciertos tipos de infertilidad se deben a factores como un moco cervical hostil y anomalías patológicas o anatómicas de los extremos distales de las trompas uterinas. Un método un poco más sencillo para superar estas afecciones es introducir gametos femeninos y masculinos directamente en el extremo distal de la trompa uterina (a menudo en la unión entre las regiones ístmica y ampular). La fecundación tiene lugar en el interior de la trompa, y los acontecimientos iniciales de la em-briogénesis siguen un curso natural. El método de **transferencia intratubárica de gametos (GIFT)** ha dado como resultado porcentajes un poco más elevados de embarazos que la fertilización *in vitro* y la transferencia embrionaria estándar.

Una variante de esta técnica es la **transferencia intratubárica de cigotos (ZIFT).** En este caso el embrión en división que se ha producido mediante fecundación *in vitro* se implanta en la trompa uterina.

MADRES SUSTITUTAS

En algunas circunstancias una mujer puede producir óvulos fértiles pero no puede quedar embarazada. Un ejemplo sería el de una mujer a quien se ha extirpado el útero pero que conserva sus ovarios funcionales. Una opción en este caso es la fertilización *in vitro* con transferencia embrionaria, pero el embrión se transfiere al útero de otra mujer (madre **sustituta).** Desde la perspectiva biológica, este procedimiento difiere poco de la transferencia embrionaria en el útero de la madre biológica, pero introduce muchos aspectos sociales, éticos y legales.

B

Figura 2-9 A. Microfotografía de un oocito humano maduro detenido en la metafase II. Este oocito será fecundado *in vitro,* B. microfotografía de un oocito humano recién fecundado *in vitro.* Pueden verse dos pronúcleos (tomado de Veeck LL: *Atlas ofthe human oocyte and early conceptus,* vol. 2, Baltimore, 1991, Williams & Wilkins).

El óvulo es captado por la trompa uterina y transportado gracias a la acción ciliar y a las contracciones del músculo liso mientras aguarda la fecundación por el espermatozoide. El transporte de los espermatozoides en el varón implica una salida lenta a partir de los túbulos seminíferos, la maduración en el epidídimo y la expulsión rápida en la eyaculación, donde los espermatozoides se mezclan con las secreciones de la próstata y las vesículas seminales para conformar el semen. En la mujer, el transporte de los espermatozoides implica la entrada en el canal cervical desde la vagina, el paso a través del moco cervical y el transporte por el interior del útero hasta las trompas, donde tiene lugar la capacitación. El encuentro del óvulo y el espermatozoide suele producirse en el tercio lateral de la trompa de Falopio.

- El proceso de fecundación consta de varias etapas sucesivas:
  17. Penetración de la corona radiada.
  18. Anclaje a la zona pelúcida.
  19. Reacción acrosómica y penetración de la zona pelúcida.
  20. Unión y fusión del óvulo y el espermatozoide.
  21. Evitación de la polispermia.
  22. Activación metabólica del huevo.
  23. Descondensación del núcleo del espermatozoide.
  24. Terminación de la meiosis en el óvulo.
  25. Desarrollo y fusión de los pronúcleos masculino y femenino.
- El anclaje del espermatozoide a la zona pelúcida es mediado por la proteína ZP_V que también estimula la reacción acrosómica.
- La reacción acrosómica comprende la fusión de la membrana acrosómica externa con la membrana plasmática del espermatozoide y la fragmentación de las membranas fusionadas, que conduce a la liberación de las enzimas acrosómicas. Una de éstas, la acrosina, es una proteinasa de serina, que digiere los componentes de la zona pelúcida y ayuda a la penetración de los espermatozoides a través de la zona.
- Después de la fusión de los espermatozoides con la membrana del óvulo, una dcspolarización eléctrica rápida produce el primer bloqueo de la polispermia en el óvulo. Esto va seguido de una oleada de Ca''' que hace que los granulos corticales liberen su contenido hacia el espacio perivitelino y en último término inactiven los receptores de espermatozoides en la zona pelúcida.
- La penetración del espermatozoide estimula una rápida intensificación de la respiración y el metabolismo del óvulo.
- En el interior del óvulo, el material nuclear del espermatozoide se descondensa y forma el pronúcleo masculino. Al mismo tiempo, el óvulo completa la segunda división meiótica, y el material nuclear remanente es rodeado por una membrana, con lo cual se forma el pronúcleo femenino.
- Después de la replicación del DNA, los pronúcleos masculino y femenino se juntan y sus cromosomas se organizan para una división mitótica. Entonces se completa la fecundación, y el óvulo fecundado recibe en este momento el nombre apropiado de *cigoto.*
- El tratamiento de la infertilidad mediante la fecundación *in vitro* y la transferencia embrionaria es un proceso de varias etapas que comprende la estimulación de la producción de gametos con fármacos como el citrato de clomifeno, la obtención de los óvulos mediante técnicas laparoscópicas o ecográficas, el almacenamiento de los gametos mediante congelación, la realización de la fecundación *in vitro* y el cultivo de los embriones, la preservación de los mismos y su posterior transferencia a la madre.
- Otras técnicas que se usan para el tratamiento de la infertilidad son el GIFT, la transferencia directa de los gametos en las trompas, y el ZIFT, la transferencia de los cigotos en las trompas. Estas técnicas pueden usarse tanto en madres biológicas como sustituías.

PREGUNTAS DE REPASO

1. De las barreras a la supervivencia de los espermatozoides y a su transporte dentro del tracto reproductor femenino, el pH bajo es muy importante en:
   A. La parte distal de la trompa uterina
   B. La parte proximal de la trompa uterina
   C. La cavidad uterina
   D. El cérvix
   E. Huérfana
2. La principal fuente de energía para los espermatozoides eyaculados es:
   A. La fosfatasa acida prostética
   B. La glucosa interna
   C. El ácido cítrico prostético
   D. La fructosa del líquido de las vesículas seminales
   E. El glucógeno liberado del epitelio vaginal
26. ¿Cuál es el principal estímulo hormonal para la ovulación?
27. ¿Qué es la capacitación?
28. ¿Dónde tiene lugar la fecundación?
29. Nombre dos funciones de la proteína ZP_3 de la zona pelúcida
30. ¿Qué es la polispermia, y cómo se evita después de que el espermatozoide entra en el óvulo?
31. Una mujer da a luz unos séptuples. ¿Cuál es la razón probable para el embarazo múltiple?
32. Cuando múltiples oocitos obtenidos por laparoscopia se fecundan *in vitro,* ¿por qué se implantan en el útero de la mujer hasta tres embriones y por qué suelen congelarse los restantes?
10. ¿Por qué algunos centros de tecnología de la reproducción insertan espermatozoides bajo la zona pelúcida o incluso directamente dentro del oocito?

REFERENCIAS

American Fertility Society: Guidelines for human embryology and andrology laboratories, *Fértil Steril* 19(suppl 58) 1S- 16S, 1992.

Austin CR: *Human embryos the debate on assisted reproduction,* Oxford, Inglaterra, 1989, Oxford University.

Austin CR, Short RV, eds.: *Reproduction in mammals,* libro 1, 2a. ed., Cambridge, Inglaterra, 1982, Cambridge University.

Braden TD, Belfiore CJ, Niswender GD: Hormonal control of luteal function. En Findlay JK, ed: *Molecular biology of the female reproductive system,* Nueva York, 1994, Academic, págs. 259-287.

Chang MC: Experimental studies of mammalian fertilization, *Zool Sci* 1:349-364,1984.

Dictl J, ed.: *The mammalian egg coat: structure and function,* Berlín, 1989, Springer-Verlag.

Eisenbach M, Ralt D: Precontact mammalian sperm-egg communication and role in fertilization, *Am J Physiol* 262(3): C1095-C1101, 1992.

Espey LL, Lipner II: Ovulation. En Knobil E, Neill JD, eds.: *The physiology ofproduction,* 2a. ed., Nueva York, 1994, Ravcn, págs 725-780.

Familiari G, Makabe S, Motta PM: The ovary and ovulation a three-dimensional study. En Van Blerkom J, Motta PM, eds.: *Ultrastructure of human gametogenesis and early embryogenesis,* Boston, 1989, Kluwer Academic, págs. 85-124.

Gaunt SJ: Spreading of the sperm surface antigen within the plasma membrane of the egg after fertilization in the rat, *J Embryol Exp Morph* 75:257-270,1983.

Geerling JH: Natural family planning, *Am Fam Physician* 52: 1749-1756, 1995.

Gwatkin RBL: *Fertilization mechanisms in man and mammals,*
Nueva York, 1977, Plenum. Harper MJK Gamete and zygote transpon. En Knobil E, Neill JD,
eds.: *The physiology of reproduction,* vol. 1, Nueva York, 1988,
Raven, págs 103- 134. Hartmann JF, ed.: *Mechanism and control of animal fertilization,*
Nueva York, 1983, Academic. lloodbhoy T, Talbot I': Mammalian cortical granules: contente, tale.
and function, *Mol Reprod Devel* 39:439-448,1994. Jones GS: *Corpus luteum:* composition and function, *Fértil Steril*
54:21-26, 1990. Jones HW *et al,* eds.: *In vitro fertilization,* Baltimore, 1986, Williams & Wilkins.. Jones R: Identification and functions of mammalian sperm-egg re-
cognition molecules during fertilization, *J Reprod Fértil*
42(suppl)89- 105, 1990. Klemm U, Muller-Esterl W, Engel W: Acrosin, the peculiar sperm
specific serine protease, *Hum Genet* 7:635-641, 1991. Kopf GS: Zona pellucida-mediated signal transduction in mammalian spermatozoa, *J Reprod Fértil* 42(suppl)33-49,1990. McLeskey SB *et ai:* Molecules involved in mammalian sperm-egg
interaction, *IntRev Cytol* 177:57-113,1998. Metz CB, Monroy A, eds.: *Biology of fertilization,* vols. 1-3, Nueva
York, 1985, Academic. Myles DG, Koppel DE, Primakoff P: Dcfining sperm surface do-
mains. En Alexander NJ *et al:* eds. *Gamete interaction prospeets for immunocontraception,* Nueva York, 1990, Wiley-Liss, págs.
1-11.

Niswender GD, NettTM: The corpus luteum and its control. In Knobil E, Neill JD, eds: *The physiology of reproduction,* vol 1, Nueva York, 1988, Raven, págs. 489-526.

Phillips DM: Structure and function of the zona pellucida. En Fami-liari G, Makabc S, Motta PM, eds.: *Ultrastructure oftbe ovary,* Boston, 1991, Kluwer Academic, págs. 63-72.

Saling PM: How the egg regulates sperm function during gamete interaction: faets and fantasies, *Biol Reprod* 44:246-251, 1991.

Snell WJ, Whitc JM The molecules of mammalian fertilization, *Cell* 85:629-637, 1996.

Topfer-Peterson E *et al:* Sperm acrosin and binding to the zone pellucida. En Alexander NJ *et al:* eds.: *Gamete interaction prospeets for immunocontraception,* Nueva York, 1990, Wiley-Liss, págs. 197-212.

Veeck LL: *Atlas ofthe human oocyte and early conceplus,* vols. 1 y 2, Baltimore, 1986, 1991, Williams & Wilkins.

Wassarman PM: The biology and chcmistry of fertilization, *Science* 235:553-560, 1987.

Wasserman PM: Profile of a mammalian sperm receptor, *Develop-ment* 108:1-17, 1990.

Wood C,TrounsonA, eds: *Clinical in vitro fertilization,* 2a. ed., Londres 1989, Springer-Verlag.

Yanagimachi R: Mammalian fertilization. En Knobil E, Neill J, eds. *The physiology of reproduction,* 2a. ed., Nueva York, 1994, Raven, págs. 189-317.

Zaneveld LJD, DeJonge CJ: Mammalian sperm acrosomal enzymes and the acrosome reaction. En Dunbar BS, O'Rand MB, eds.: *A comparative overview of mammalian fertilization,* Nueva York, 1991, Plenum, págs. 63-79.

3

SEGMENTACIÓN E IMPLANTACIÓN

El acto de la fecundación libera al óvulo de un metabolismo aletargado y evita su desintegración posterior en el tracto reproductor. Inmediatamente después de la fecundación, el cigoto sufre un marcado aumento del metabolismo y comienza la **segmentación** (varios días de divisiones). Durante este tiempo, el embrión, todavía encerrado en su zona pelúcida, es transportado desde la trompa hacia el útero. Unos seis días más tarde, el embrión se desprende de la zona pelúcida y se ancla al endometrio.

Con el desarrollo intrauterino y la conexión placentaria entre el embrión y la madre, en los mamíferos superiores, incluidos los seres humanos, han evolucionado modos de desarrollo precoz muy diferentes de los de la mayoría de los invertebrados y los vertebrados inferiores. Los huevos de los animales inferiores, que éstos ponen fuera del cuerpo, deben contener todos los materiales que el embrión necesita para alcanzar la etapa de alimentación independiente. Han surgido dos estrategias principales; la primera consiste en completar el desarrollo precoz lo más pronto posible, estrategia que ha sido adoptada por las moscas *Drosophila,* los erizos de mar y muchos anfibios. Esta estrategia implica el almacenamiento de una cantidad moderada de vitelo (yema) en el oocito y también la producción por anticipado de mucha de la maquinaria molecular necesaria para que el embrión pase rápidamente por la segmentación hasta el comienzo de la gastrulación. Los oocitos de esas especies suelen producir y almacenar abundantes cantidades de ribosomas, ácido ribonucleico mensajero (RNAm) y de transferencia (RNAt). Éstos representan productos de los genes maternos, y ello significa que el desarrollo precoz en estas especies está ante todo bajo el control del genoma materno. La otra estrategia de desarrollo independiente, adoptada por las aves y los reptiles, consiste en la producción de un huevo de gran tamaño que contiene yema suficiente para que el desarrollo precoz se realice a un ritmo más lento. Esto elimina la necesidad de que el oocito sintetice y almacene grandes cantidades de RNA y ribosomas antes de la fecundación.

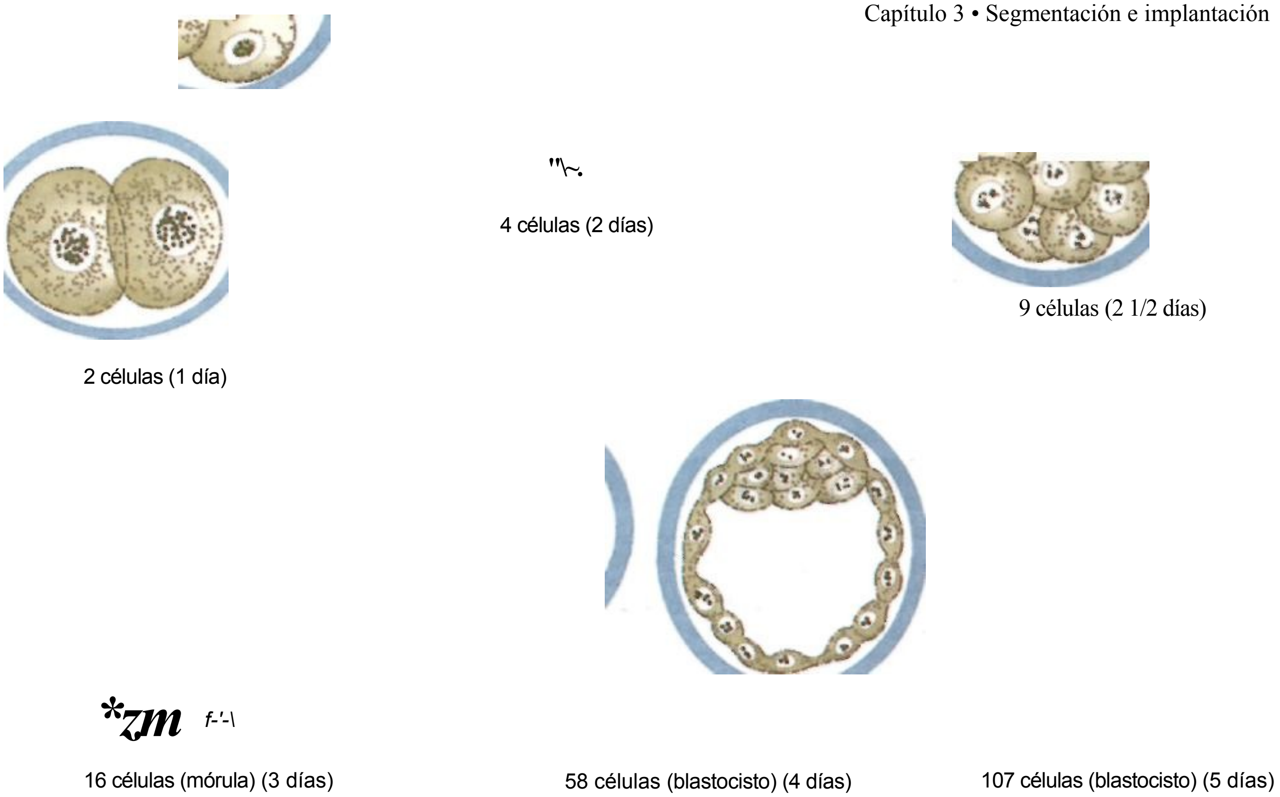
La embriogénesis de los mamíferos utiliza unas estrategias fundamentalmente diferentes de las que usan los vertebrados inferiores. Puesto que la conexión placcntaria con la madre evita la necesidad de que el oocito en desarrollo almacene grandes cantidades de yema, los huevos de los mamíferos son muy pequeños. No obstante, debido a que el desarrollo de los mamíferos es interno y el embrión recibe la nutrición de su madre, la segmentación es un proceso prolongado que suele coincidir con el tiempo requerido para transportar al embrión precoz desde el lugar de la fecundación en la trompa uterina hasta el lugar de la implantación en el útero. Una de las innovaciones importantes en la embriogénesis inicial de los mamíferos es la formación del **trofoblasto,** el tejido especializado que forma la interfaz trófica entre el embrión y la madre, durante el período de segmentación. La placenta representa la manifestación última de los tejidos trofoblásticos.

SEGMENTACIÓN

Morfología

En comparación con la mayoría de las demás especies, la segmentación en los mamíferos es un proceso lento que se mide en días y no en horas. El desarrollo procede a una velocidad de cerca de una división por segmentación y por día durante los primeros tres a cuatro días (figuras 3-1 y 3-2). Después de la etapa de dos células, la segmentación de los mamíferos es asincrónica, es decir, que una de las dos células **(blastómeros)** se divide para formar un embrión de tres células. Cuando el embrión consta de unas 16 células, recibe el nombre de **mórula** (derivado de las palabras griega y latina que significan "mora").

Después de varias divisiones por segmentación, los embriones de los mamíferos placentados entran en una fase llamada de **compactación,** durante la cual los blastómeros exteriores se aprietan entre sí por medio de uniones densas y comunicantes *(tight and gap junctions)* y pierden su identidad individual cuando se ven desde la superficie. A través de la actividad de sistemas de transporte de Na" basados en la bomba de Na^+ K^+ ATPasa, el Na^+ y el H_20 se desplazan a través de los blastómeros exteriores que ahora se parecen a



2 células (1 día)

4 células (2 días)

9 células (2 1/2 días)

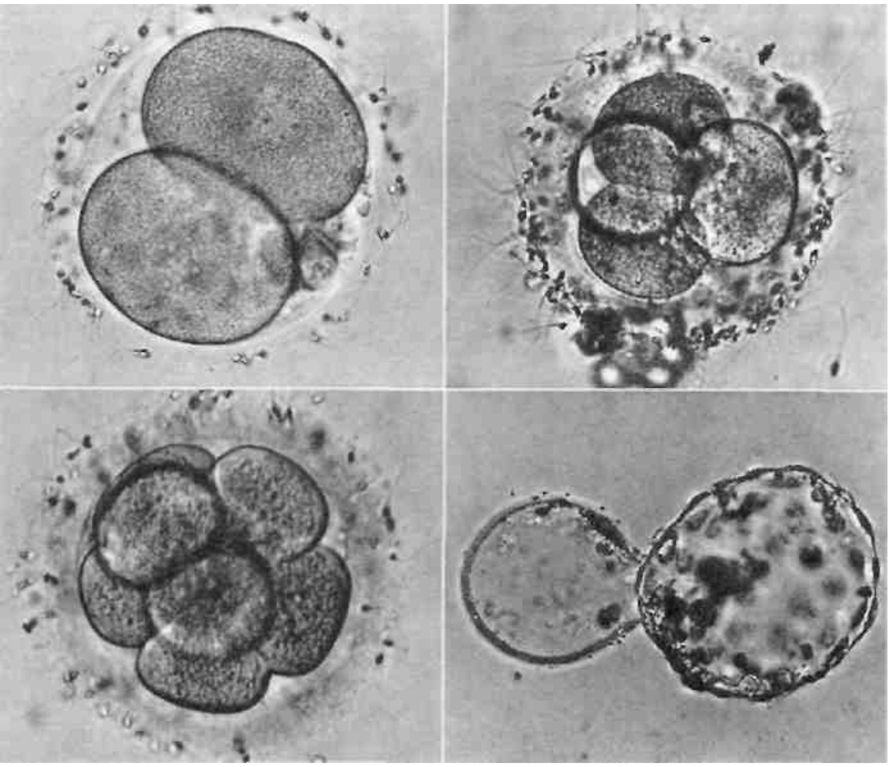
16 células (mórula) (3 días)

58 células (blastocisto) (4 días)

107 células (blastocisto) (5 días)

Figura 3-1 Esquemas de las primeras etapas de segmentación en los embriones humanos. Los esquemas de las etapas de 58 y 107 células representan secciones hechas a través de los embriones.

B



D

Figura 3-2 Microfotografías de las etapas de segmentación de óvulos humanos fertilizados *in vitro.* A. Dos blastómeros, 39 horas después de la fecundación. Puede verse un cuerpo polar a la derecha en el límite entre los blastómeros. B. Cuatro blastómeros 42 horas después de la fecundación, C. ocho blastómeros 49 horas después de la fertilización, D. blastocisto en incubación 123 horas después de la fecundación. La zona pelúcida vacía está a la izquierda. En A hasta C pueden verse numerosos espermatozoides pegados a la zona pelúcida (tomado de Veeck LL: *Atlas of the human oocyte and early conceptus,* vol. 2, Baltimore, 1991, Williams & Wilkins).

un epitelio y se acumulan en los espacios entre los blastómeros internos. Este proceso, que tiene lugar unos cuatro días después de la fecundación, se denomina **cavitación** y el espacio lleno de líquido se llama **blastocele.** En esta etapa, el embrión se conoce como **blastocisto.**

En la etapa de blastocisto el embrión consta de dos tipos de células: una capa superficial externa (el **trofoblasto),** que rodea a un pequeño grupo interno de células llamadas la **masa celular interna.** La aparición de estos dos tipos de células refleja importantes cambios de organización que se han producido en el interior del embrión y representa la especialización de los blastómeros en dos linajes celulares distintos. Las células de la masa celular interna dan lugar al cuerpo del embrión propiamente dicho más un número de estructuras extraembrionarias, mientras que las células del trofoblasto sólo se convierten en estructuras extraembrionarias, entre las cuales se cuenta la placenta. El cuadro 3-1 describe el control del ciclo celular durante la segmentación.

uadro 3-1 Control del ciclo celular durante la segmentación

El sello distintivo del período de segmentación lo constituyen las sucesivas ondas de mitosis que se realizan en todo el embrión. Cada división mitótica se encuentra bajo el control de proteínas tan básicas que sus estructuras y funciones se han preservado durante casi un millardo de años. Esta interpretación se basa en su presencia en organismos tan distintos como las levaduras y los seres humanos.

Las primeras investigaciones en huevos de sapo sugirieron la presencia **de un *factor promotor de la maduración* (MPF),** al cual se suele denominar ahora factor promotor (inductor) de la mitosis, que induce la meiosis en los oocitos tempranos. Se encontró que el MPF es un regulador tanto de la meiosis como de la mitosis. Investigaciones más profundas revelaron que el MPF activo es un complejo de dos proteínas, la **cdc2** (ciclo de división celular 2) y la **ciclina,** que guía a una célula a lo largo de su ciclo mitótico.

El ciclo mitótico normal se divide en cuatro fases (figura 3-3). La **in-terfase** (a menudo llamada **fase G,)** es el período durante el cual la célula lleva a cabo sus funciones asignadas. A medida que se prepara para la mitosis, la célula entra en la **fase S,** durante la cual su DNA nuclear se replica. La síntesis del DNA va seguida de una breve **fase G_2** *{gap* 2) que precede a la mitosis real **(fase M).**

La proteína cdc2 está presente durante todo el ciclo de la mitosis. La ciclina (en realidad ciclina B) se sintetiza y se acumula en la célula durante la interfase, pero se combina con la cdc2 para formar un factor de promoción de la premaduración (pre-MPF) antes de la mitosis (figura 3-3). La modificación enzimática convierte este complejo en la forma activa del MPF que inicia la mitosis. Entre las acciones específicas del MPF se cuentan la iniciación de la rotura de la envoltura nuclear y la estimulación del ensamblaje del huso mitótico. Muchas de las acciones del MPF implican la fosforilación de las proteínas. Por ejemplo, la rotura de la envoltura nuclear resulta de la fosforilación de **láminas nucleares,** o de las proteínas de la cubierta. La fosforilación hace que las láminas se disocien, lo que lleva a la desintegración de la envoltura nuclear. El MPF activo también activa las enzimas que degradan de forma brusca la ciclina.

Cuando los niveles de ciclina caen por debajo de un cierto umbral, la proteína cdc del MPF pierde su actividad, con lo cual termina la mitosis. La pérdida de la actividad del MPF permite que las enzimas de la fosfa-tasa celular retiren los grupos fosfato que se añadieron a las proteínas bajo la influencia del MPF. Un efecto de esto es la nueva formación de la cubierta nuclear cuando las láminas nucleares se desfosforilan. Las fosfatasas también inactivan a las enzimas que degradan la ciclina, y esto hace que la ciclina se acumule de nuevo en la célula durante la interfase. Esto crea el escenario para la repetición del ciclo mitótico.

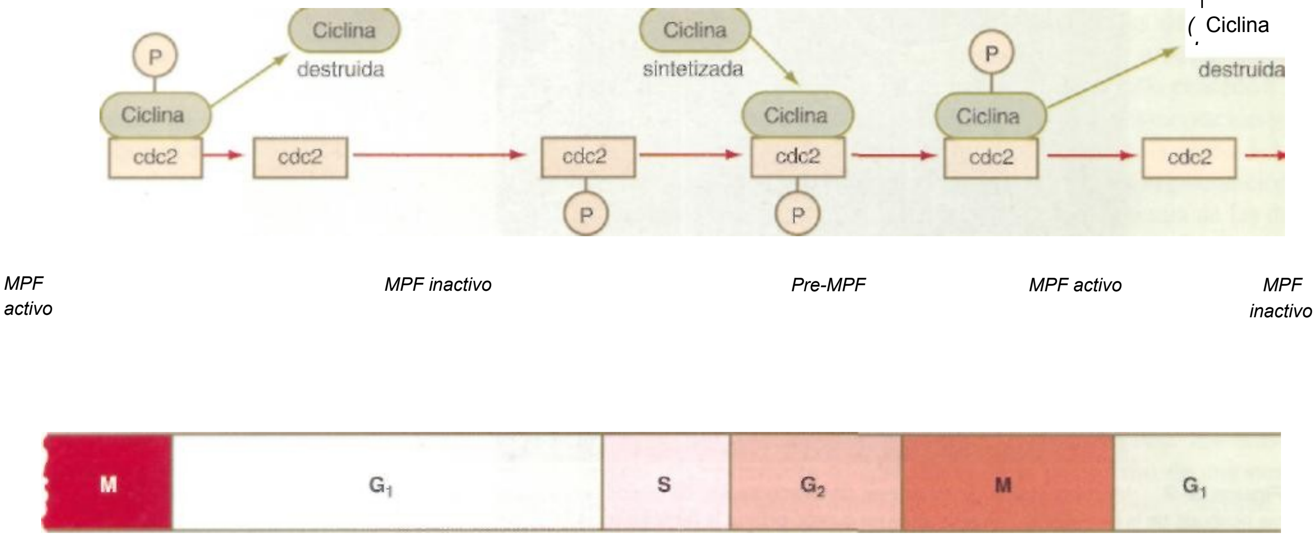


Figura 3-3 Ciclo celular y su control. G,: *gap* 1, S: síntesis del DNA, G_2: *gap* 2 y M: mitosis son las etapas del ciclo celular *{véase* el texto), *P:* fosfato.

Biología molecular y genética

La mayoría de los estudios de la biología molecular y la genética de las primeras etapas del desarrollo de los mamíferos se han llevado a cabo en ratones. Hasta que contemos con más información sobre la embriogénesis precoz de los primates, deberemos usar como guía los resultados provenientes de la experimentación en ratones.

La consecuencia de la falta de almacenamiento previo de ribosomas y RNA durante la ovogénesis de los mamíferos es que el cigoto deberá recurrir a los productos de los genes embrionarios muy pronto durante la división, por lo general hacia la etapa de dos o cuatro células (cuatro a ocho células en los seres humanos). Sin embargo, no parece haber una aguda transición entre el momento en que deja de recurrirse a los productos de los genes puramente maternos y la iniciación de la transcripción del genoma embrionario. Por ejemplo, los productos de los genes paternos (como las isoformas de la P-glucuronidasa y de la (3$_2$-microglobulina) aparecen muy pronto en el embrión, mientras que los RNAm de la ac-tina y la histona maternas todavía se están usando para la producción de las proteínas correspondientes. Como una indicación del grado hasta el cual el embrión precoz recurre a sus propios productos genéticos, el desarrollo más allá de la etapa de dos células no tiene lugar en el ratón si se inhibe la transcripción del RNAm. En contraste, un tratamiento similar en los embriones de anfibios no interrumpe el desarrollo hasta la división tardía, tiempo en el cual los embriones comienzan a sintetizar el RNAm necesario para controlar los movimientos morfogenéticos y la gastrulación.

Un importante gen en el desarrollo incipiente es el **oct-3,** un factor de transcripción específico que fija el octámero ATTTGCAT al DNA. Hay una estrecha relación entre la expresión del gen *oct-3* y el estado altamente indiferenciado de las células. En el ratón, el oct-3 derivado de la madre se encuentra en los oocitos en desarrollo y es activo en el cigoto. Después de la pérdida de la proteína oct-3 inducida de forma experimental, el desarrollo se detiene en la etapa de una célula. Estos estudios indican que la proteína oct-3 derivada de la madre se requiere para permitir que el desarrollo prosiga hasta la etapa de dos células, cuando comienza la transcripción de los genes embrionarios.

El gen *oct-3* se expresa en todos los blastomeros hasta la etapa de mórula. A medida que comienzan a aparecer diversos tipos celulares diferenciados en el embrión, el nivel de la expresión del gen *oct-3* disminuye hasta que no puede detectarse. Esta disminución se nota primero en las células que se dedican a formar estructuras extraembrionarias y por último en las células de las capas embrionarias a medida que surgen de la estría primitiva (capítulo 4). Incluso después de que prácticamente todas las células del embrión han dejado de expresar el gen *oct-3,* sigue siendo detectable en las células germinales primordiales a medida que migran desde la región de la alantoides hacia las crestas gonadales. Debido a sus patrones de distribución, se cree que la proteína oct-3 desempeña un papel regulador en las primeras decisiones de determinación o diferenciación de las células.

Junto con una pequeña cantidad de RNAm materno preformado, en los embriones de mamíferos hay una baja capacidad correspondiente para la traducción de RNAm. Diver-

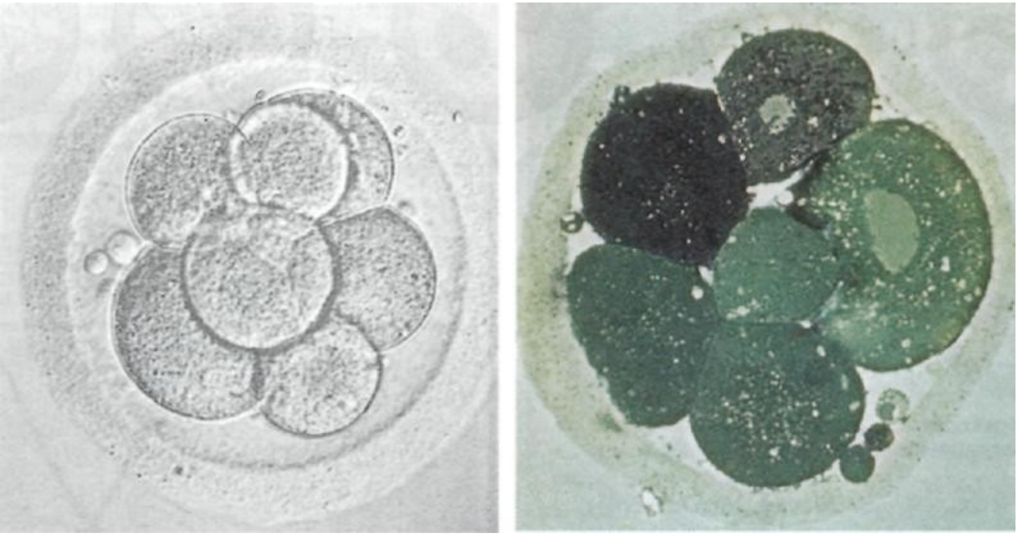
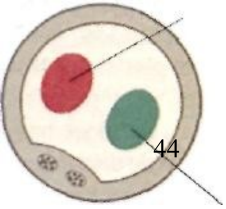


Figura 3-4 Embrión humano de siete células recobrado de la trompa uterina. Pueden verse tres pequeños cuerpos polares en la parte baja de cada fotografía. La zona pelúcida rodea a los blastomeros y los cuerpos polares. A. Fotografía del embrión intacto antes de la fijación, B. microfotografía de una sección del embrión teñida con azul de toluidina. Hay dos blastomeros que se tiñen de forma diferente (metacromático) respecto de los otros (modificado de Avendaño S ef *al.*: *Fértil Steríl* 26: 1167-1172, 1975).



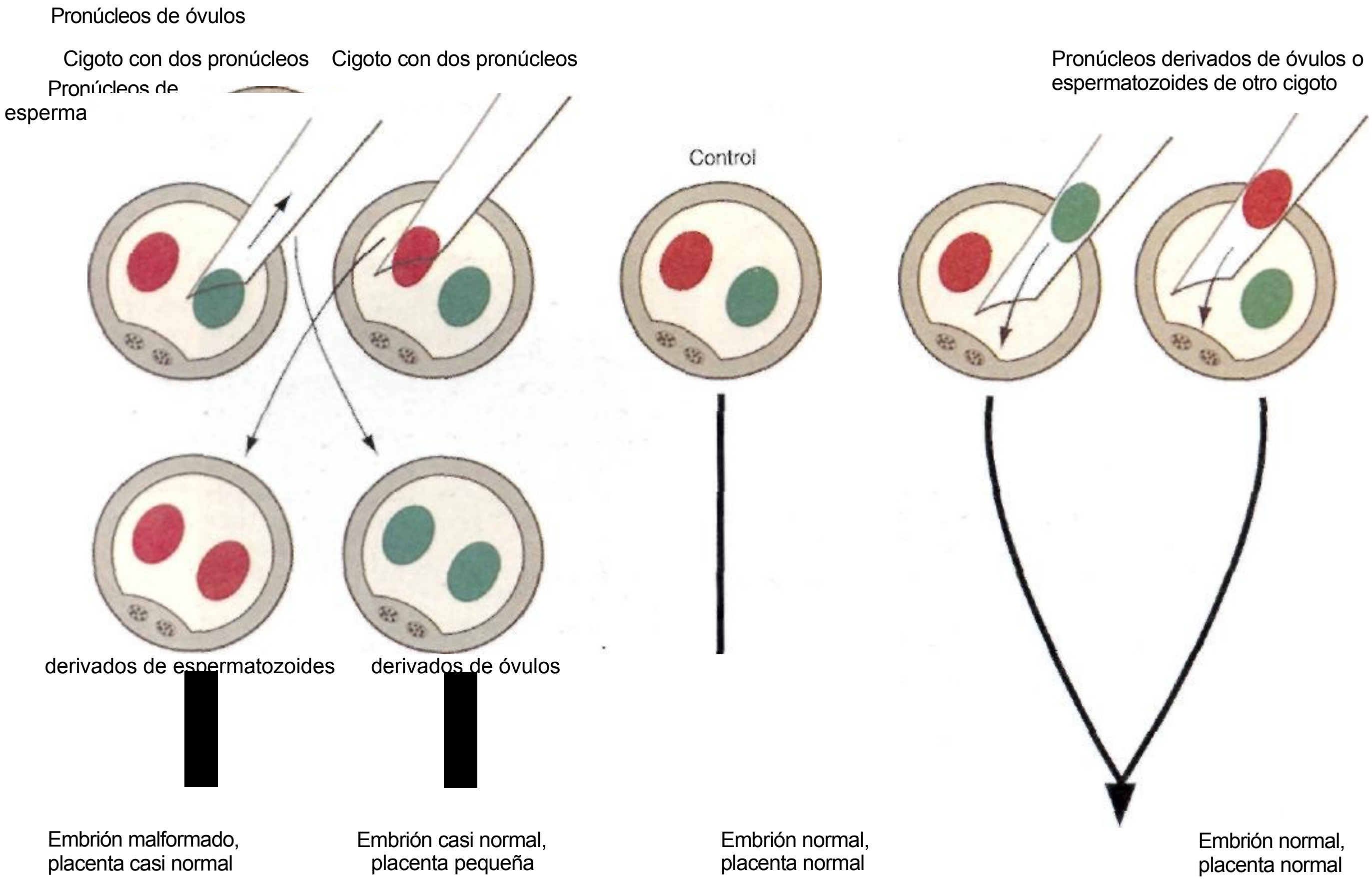
sos experimentos con inyección sugieren que el factor que limita la efectividad de la traducción puede ser el pequeño número de cromosomas almacenado en el óvulo.

Ni siquiera en una etapa precoz los blastómeros de un embrión en segmentación son homogéneos. Los métodos de tinción simple revelan pronunciadas diferencias entre las células en los embriones humanos incluso desde la etapa de siete células (figura 3-4). Los estudios autorradiográficos han demostrado que todos los blastómeros de los embriones humanos de cuatro células tienen niveles bajos de síntesis de RNA extranuclcolar y no nucleolar. En la etapa de ocho células, algunos blastómeros tienen niveles muy altos de síntesis de RNA, pero otros blastómeros todavía presentan el patrón que se ve en los blastómeros de los embriones de cuatro células. Los estudios morfológicos muestran diferencias correspondientes entre los blastómeros activos y los inactivos desde el punto de vista de la transcripción.

Una vez que comienza la segmentación, los productos de la transcripción de los cromosomas provenientes tanto del padre como de la madre son activos en la guía del desarrollo. Por lo general los embriones haploides mueren durante la segmentación o poco después de la implantación. Sin embargo, hay crecientes evidencias de que el control del desarrollo, precoz implica algo más que un juego diploide de cromosomas en cada célula.

Impronta de los padres

La experimentación, junto con la observación de algunos trastornos del desarrollo en ratones y seres humanos, ha demostrado que la expresión de ciertos genes derivados del óvulo difieren respecto de la expresión de los mismos genes derivados del espermatozoide. Los efectos de este fenómeno, llamado **impronta de los padres,** se manifiestan de di-



Pronúcleos de óvulos
Cigoto con dos pronúcleos
Cigoto con dos pronúcleos
Pronúcleos de esperma
Pronúcleos derivados de óvulos o espermatozoides de otro cigoto
Control
derivados de espermatozoides
derivados de óvulos
Embrión malformado, placenta casi normal
Embrión casi normal, placenta pequeña
Embrión normal, placenta normal
Embrión normal, placenta normal

Figura 3-5 Demostración experimental de la impronta de los padres mediante el uso de trasplantes de pronúcleos.

versas maneras. Es posible eliminar un pronúcleo de un óvulo de ratón recién inseminado y remplazado por un pronúcleo tomado de otro óvulo que esté en una etapa similar del desarrollo (figura 3-5). Si un pronúcleo masculino o femenino es remplazado por un pronúcleo correspondiente masculino o femenino, el desarrollo es normal. No obstante, si se extrae un pronúcleo masculino y se remplaza por uno femenino (de lo que resulta un cigoto con dos pronúcleos femeninos), el embrión en sí mismo se desarrolla de una forma bastante normal, pero la placenta y el saco vitelino tienen un desarrollo deficiente. Por el contrario, un cigoto con dos pronúcleos masculinos produce un embrión gravemente mal formado, mientras que la placenta y el saco vite-lino son casi normales.

La impronta paterna inactiva de forma selectiva algunos genes implicados en el desarrollo del cuerpo del embrión, mientras que la impronta materna inactiva algunos genes implicados en la formación de estructuras extraembrionarias como la placenta. La impronta de los padres tiene lugar durante la gametogénesis a través de la metilación de ciertas bases (en especial, citosinas en secuencias de CpG). Esta metilación redunda en la expresión diferencial de alelos paternos y maternos de los genes troquelados (que llevan la impronta) durante el desarrollo embrionario. Los genes troquelados operan durante el desarrollo y posiblemente hasta la edad adulta, pero una impronta dada no pasa a la progenie de ese individuo; en vez de ello, las improntas de los padres troqueladas en los genes **en** los gametos se borran y se establecen unas nuevas, que corresponden al sexo de ese individuo, en los óvulos o los espermatozoides durante la gametogénesis.

No todos los genes llevan una impronta de los padres. Hasta ahora, se han identificado menos de dos docenas de genes troquelados, pero los cálculos sugieren que hasta 500 de los casi cien mil genes humanos pueden ser afectados por el troquelado (tabla 3-1). En la Correlación clínica 3-1 se examinan algunas situaciones y síndromes asociados con la impronta de los padres.

Tabla 3-1 Efectos diferenciales de la expresión de los genes paternos o maternos

Función	Impronta paterna	Impronta materna
Crecimiento global	Estimulado (IGF-2)	Reducido (H-19)
Comportamiento de las células madre	Proliferación	Diferenciación
Refuerzo de la diferenciación	Músculo	Epidermis
Localización de la actividad en el cerebro	Hipotálamo	Neocórtex
Efecto sobre el comportamiento	Hiperquinético	Hipoquinético

Modificado de Reik W.: *Exp Physiol* 81:163,1996

Inactivación del cromosoma X

Otro ejemplo de la desigualdad de la expresión genética durante el desarrollo precoz es el patrón de inactivación del cromosoma X en los embriones femeninos. A partir de los estudios citogenéticos es bien sabido que uno de los dos cromosomas X de las células femeninas se inactiva mediante intensa condensación. Ésta es la base de la **cromatina sexual** o el **corpúsculo de Barr** que puede demostrarse en las células femeninas pero no en las masculinas normales. El propósito de la inactivación del cromosoma X es compensar la dosificación, o preservar las células de un exceso de productos genéticos del cromosoma X.

Los estudios de los niveles de enzimas codificados en el DNA del cromosoma X en ratones han demostrado que ambos cromosomas X son activos desde el punto de vista de la transcripción durante la segmentación inicial de los embriones femeninos. Después de la diferenciación de los blastómeros ya sea en trofoblasto o en masa celular interna, el patrón cambia (figura 3-6). Ambos cromosomas X continúan activos en las células de la masa celular interna, mientras que en todas las células del trofoblasto **(trofoectodermo)**, el cromosoma X derivado del padre se inactiva selectivamente. A medida que las células de la masa celular interna se subdividen

CORRELACIÓN CLÍNICA 3-1
Situaciones y síndromes asociados con la impronta de los padres

Un ejemplo impresionante de la impronta paterna en el ser humano es la mola hidatidíforme (figura 6-17), que se caracteriza por el desarrollo excesivo de tejido trofoblástico y el subdesarrollo importante del embrión. Esta situación puede resultar de la fecundación de un óvulo por dos espermatozoides y la imposibilidad subsiguiente del genoma materno del óvulo de participar en el desarrollo, o de la duplicación de un pronúcleo masculino en un óvulo "huero" o vacío. Esta forma de desarrollo muy anómalo es coherente con la hipótesis de que la impronta paterna favorece el desarrollo del trofoblasto a expensas del desarrollo del embrión.

Otros síndromes se basan también en la impronta de los padres. El síndrome de Beckwith-Wiedemann, que se caracteriza por macrosomía fetal y un aumento de la incidencia de cáncer en la infancia, ha sido mapeado en la región troquelada del cromosoma 11, que contiene los genes para el factor 2 de crecimiento similar a la insulina (IGF-2, que promueve la proliferación celular) y el H19 (un supresor del crecimiento). Se produce cuando ambos alelos del gen *IGF-2* expresan un patrón de impronta paterna. Otro ejemplo implica la deleción del brazo largo del cromosoma 15. Los niños de cualquier sexo que heredan la deleción de la madre sufren el síndrome de Angelman, que incluye retraso mental profundo, convulsiones y ataxia. Un niño que hereda del padre la deleción de la misma región sufre el síndrome de Prader-Willi, caracterizado por obesidad, corta estatura, hipogonadismo, labio superior en arco y retraso mental leve.

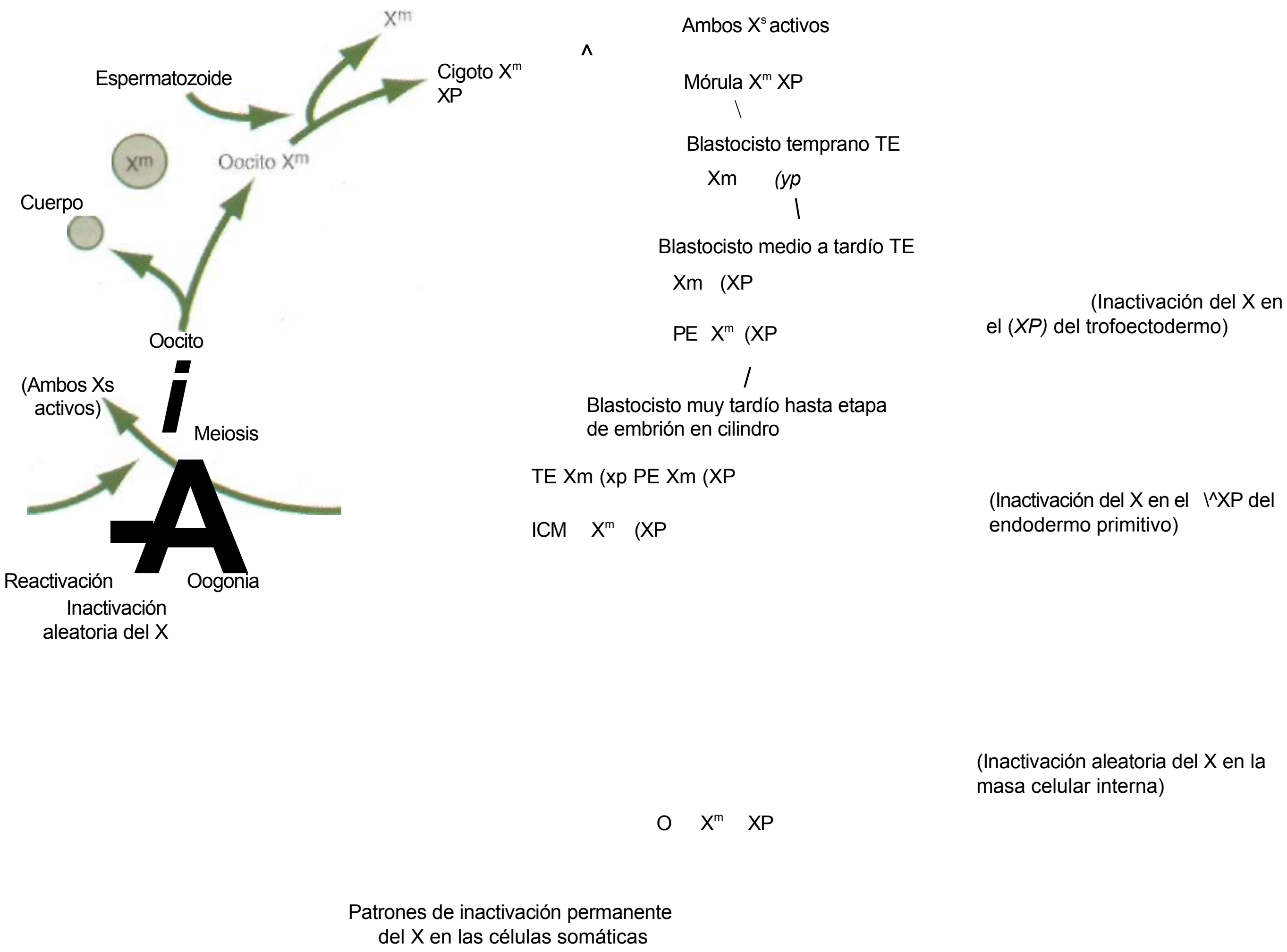
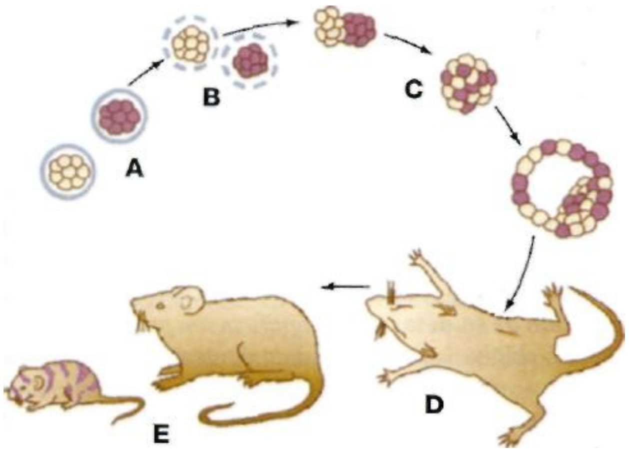

Xm
Espermatozoide
Cigoto Xm XP
Xm
Oocito Xm
Cuerpo
Oocito
(Ambos Xs activos)
Meiosis
Reactivación
Oogonia
Inactivación aleatoria del X
Ambos Xs activos
Mórula Xm XP
Blastocisto temprano TE
Xm (yp
Blastocisto medio a tardío TE
Xm (XP
PE Xm (XP
(Inactivación del X en el (XP) del trofoectodermo)
Blastocisto muy tardío hasta etapa de embrión en cilindro
TE Xm (xp PE Xm (XP
ICM Xm (XP
(Inactivación del X en el \^XP del endodermo primitivo)
(Inactivación aleatoria del X en la masa celular interna)
O Xm XP
Patrones de inactivación permanente del X en las células somáticas

Figura 3-6 Inactivación y reactivación del cromosoma X durante el ciclo vital del mamífero. Los círculos rojos y verdes se refieren a los cromosomas X inactivos derivados del padre y de la madre, respectivamente. *MCI:* masa celular interna, *EP:* endodermo primitivo (extraembrionario), *TE:* trofoectodermo, *X^m:* cromosoma X materno, X": cromosoma X paterno (basado en Gartler SM, Riggs HD: *Annu Rev Genet* 17:155-190, 1983).

en otros linajes, también se produce la inactivación diferencial del cromosoma X. La inactivación X tiene lugar en último término en todas las células, y sólo durante la oogénesis ambos cromosomas X de los oocitos vuelven a activarse. La inactivación selectiva del cromosoma X paterno en el trofoblasto es otro ejemplo de la impronta genética de los padres, aunque el mecanismo de la inactivación puede ser diferente. Un gen recién descubierto, el transcriptor específico del X inactivo (XIST), interviene en la inactivación de uno de los cromosomas X. Sus transcritos de RNA permanecen en el núcleo y no forman proteínas. A través de un mecanismo de conteo, que todavía no está del todo claro, un cromosoma X rompe sus RNAm del XIST. El otro cromosoma X acumula RNAm del XIST estabilizado y posteriormente **se** inactiva. La inactivación del cromosoma X se produce cuando las células sufren restricción y comienzan a diferenciarse, en vez de permanecer **totipotenciales** (capaces de formar todo tipo de progenies). La impronta paterna en el gen XIST explica la inactivación selectiva del cromosoma X paterno en el trofoectodermo extraembrionario y en el endodermo extraembrionario durante la segmentación (figura 3-6). Puesto que conservan durante más tiempo su totipotencialidad, las células de la masa celular interna sólo sufren la inactivación del cromosoma X más adelante, pero no se sabe por qué en ellas se produce la inactivación al azar del cromosoma X ya sea derivado del padre o de la madre.

Propiedades del desarrollo de los embriones en segmentación

Se considera que la embriogénesis inicial de los mamíferos es un proceso muy regulado. La **regulación** es la capacidad del embrión o del primordio de un órgano de producir una estructura normal aunque se le hayan quitado o añadido par-



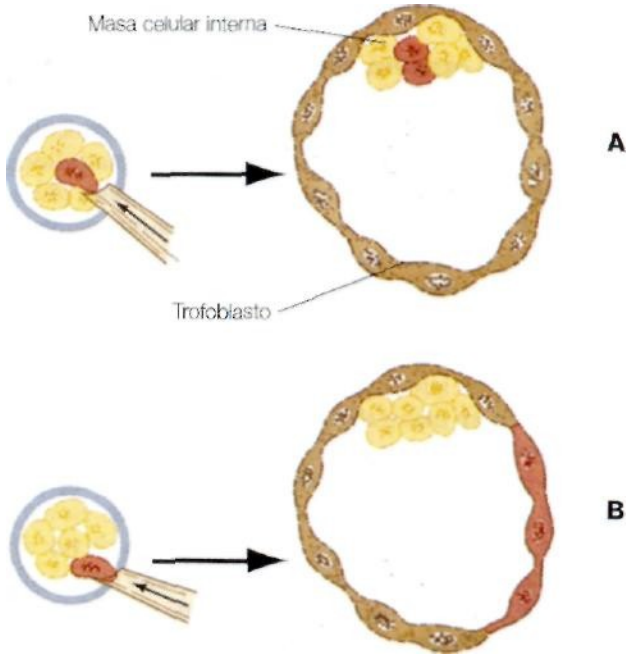


Figura 3-7 Procedimiento para producir embriones tetraparentales. A. Etapas de la segmentación de dos cepas diferentes de ratones, B. remoción de la zona pelúcida, C. fusión de los dos embriones, D. implantación de los embriones en una madre adoptiva, E. progenie quimérica obtenida de los embriones implantados.

tes*. A nivel celular, esto significa que los destinos de las células de un sistema regulador no están fijos de manera irrecuperable y que las células todavía pueden responder a las influencias ambientales. Puesto que la asignación de blastómeros a diferentes linajes celulares es una de las características principales del desarrollo de los mamíferos, es importante identificar los factores ambientales implicados. La técnica experimental más sencilla de las que se usan para demostrar las propiedades reguladoras de los embriones precoces, es separar los blastómeros de los embriones al comienzo de la segmentación y determinar si cada uno de ellos puede dar lugar a un embrión completo. Este método se ha usado para demostrar que los blastómeros únicos de embriones de dos, y en ocasiones hasta de cuatro, células pueden formar embriones normales, aunque los blastómeros de etapas posteriores no pueden hacerlo. En los estudios en mamíferos suele tomarse una sola célula de un embrión al comienzo de la etapa de segmentación e inyectarla en el blastocele de un huésped diferente desde el punto de vista genético. Estas células inyectadas se incorporan al embrión huésped, y dan lugar a **quimeras** o **mosaicos** celulares. Cuando se inyectan blastómeros de un donante genética-

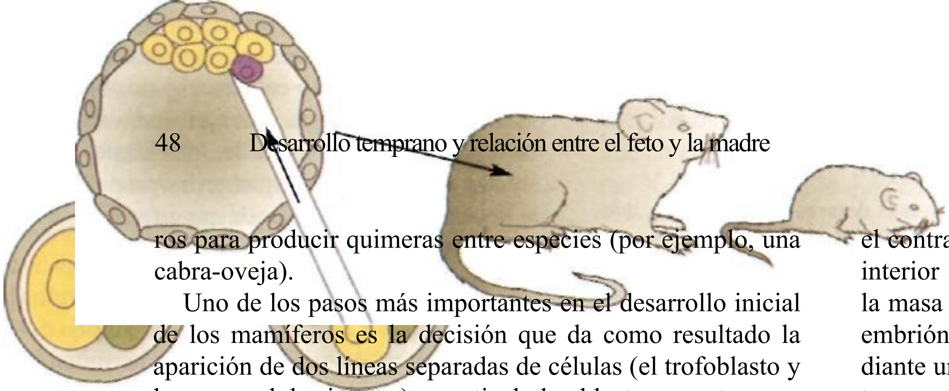
---

* Contrario al desarrollo regulador es el desarrollo en mosaico, que se caracteriza por la incapacidad de compensar los defectos o integrar células extra en un todo unificado. En un sistema de mosaico, los destinos de las células están determinados rígidamente , y la eliminación de células tiene como resultado la falta de un embrión o una estructura a la que le faltan los componentes que estaban destinados a formar las células que se eliminaron. La mayoría de los sistemas reguladores tienen una tendencia creciente a mostrar propiedades de mosaico a medida que el desarrollo avanza.

Figura 3-8 Experimentos que ilustran la teoria de interna-externa en la determinación celular en las fases iniciales del desarrollo en los mamíferos. A. Si se inserta un blastómero marcado en el interior de una mórula, él y su progenie se convierten en parte de la masa celular interna. B. Si el blastómero marcado se coloca en una mórula huésped, él y sus descendientes contribuyen al trofoblasto.

mente diferente en embriones huésped, las células del donante pueden identificarse mediante análisis histoquímico o citogenético, y se puede determinar su destino (los tejidos a que dan lugar). Los experimentos de **mapeo del destino** son importantes en embriología porque permiten seguir las vías a lo largo de las cuales puede diferenciarse una célula en particular. Los experimentos de mapeo del destino celular, que incluyen varias isoenzimas de la enzima **glucosa fosfato isomerasa,** han demostrado que todos los blastómeros de un embrión de ocho células de ratón siguen siendo **totipotenciales,** es decir, que mantienen la capacidad de formar cualquier tipo de célula en el organismo. Incluso en la etapa de segmentación de 16 células, algunos blastómeros pueden producir progenies que proceden tanto de los linajes de la masa celular interna como del trofoblasto.

Otro método para demostrar las propiedades reguladoras de los embriones precoces de mamíferos es disociar embriones de ratón en blastómeros separados y entonces combinar los blastómeros de dos o tres embriones (figura 3-7). Los blastómeros combinados pronto se agregan y se reorganizan para transformarse en un gran embrión único, que prosigue hasta convertirse en un **ratón tetra o hexaparental** de apariencia normal. Mediante diversos métodos para hacer embriones quiméricos, es posible incluso combinar blastóme-



ros para producir quimeras entre especies (por ejemplo, una cabra-oveja).

Uno de los pasos más importantes en el desarrollo inicial de los mamíferos es la decisión que da como resultado la aparición de dos líneas separadas de células (el trofoblasto y la masa celular interna) a partir de los blastomeros tempranos. Hasta la etapa de ocho células en el ratón, todos los blastomeros son prácticamente idénticos en su potencial para el desarrollo. Poco después se notan diferencias entre las células que tienen al menos una superficie situada en el borde exterior del embrión y las que están totalmente rodeadas por otros blastomeros.

La relación entre la posición de los blastomeros y el destino final de su desarrollo se expresó a través de la **hipótesis de interna-externa.** Los blastomeros externos se diferencian en el trofoblasto, mientras que los internos forman la masa celular interna, de la cual surge el cuerpo del embrión. Aunque esta hipótesis ha sido confirmada por diversos experimentos, aún es esquivo y poco claro el mecanismo por el cual los blastomeros reconocen sus posiciones y después se diferencian en consecuencia. Si se colocan blastomeros marcados procedentes de embriones desagregados en la zona externa de otro embrión en fase de mórula, es característico que contribuyan a la formación del trofoblasto. Por el contrario, si las mismas células marcadas se colocan en el interior del embrión huésped, participan en la formación de la masa celular interna (figura 3-8). Las células externas del embrión precoz de los mamíferos están ligadas entre sí mediante uniones comunicantes y densas, pero no se sabe si esta característica morfológica es una causa o un efecto de su diferenciación en trofoblasto. Los experimentos de este tipo demuestran que el **potencial o la potencia del desarrollo** *(potencia prospectiva)* -los tipos de células que una célula precursora puede formar- de muchas células es mayor que el **destino de su desarrollo** *(significación prospectiva)* -los tipos de células que una célula precursora forma normalmente-.

Otra característica de los embriones de mamíferos en etapa de segmentación es la ausencia de ejes corporales fijados rígidamente. En muchos vertebrados inferiores, el eje dorsoventral está fijo en el óvulo antes de la fecundación y el eje anteroposterior lo determina el lugar de la penetración del espermatozoide en el óvulo en el momento de la fecundación. Por otra parte, los embriones de las aves y los mamíferos no muestran evidencias de fijación axial hasta mucho tiempo después, durante la segmentación. En el biastocisto humano de cuatro a cinco días, que tiene una masa celular interna bien definida, la superficie dorsal es la parte de la

Se destruye un blastomero con una aguja
B

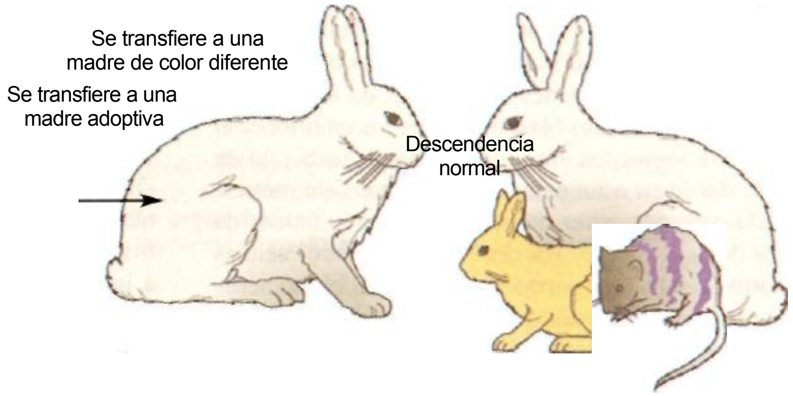

Se transfiere a una madre de color diferente
Se transfiere a una madre adoptiva
Descendencia normal
Descendencia en mosaico

Figura 3-9 Experimentos de adición o delecion de blastomeros. A. Si se destruye un blastomero con una aguja y se transfiere el otro a una madre de diferente color, se produce un hijo normal del color del embrión dañado experimentalmente, B. si se introduce un blastomero de una cepa diferente en un biastocisto, se produce un hijo mosaico con marcas de color características de la cepa del blastomero introducido.

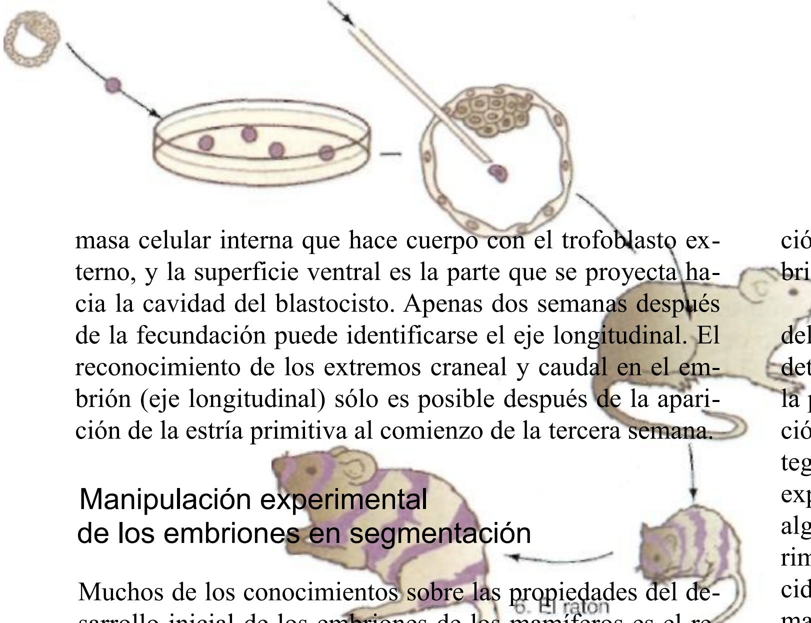
masa celular interna que hace cuerpo con el trofoblasto externo, y la superficie ventral es la parte que se proyecta hacia la cavidad del blastocisto. Apenas dos semanas después de la fecundación puede identificarse el eje longitudinal. El reconocimiento de los extremos craneal y caudal en el embrión (eje longitudinal) sólo es posible después de la aparición de la estría primitiva al comienzo de la tercera semana.

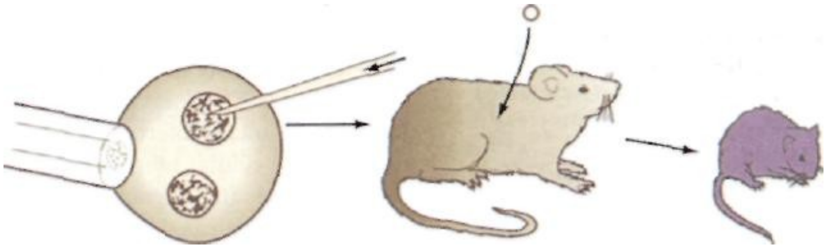
Manipulación experimental de los embriones en segmentación

Muchos de los conocimientos sobre las propiedades del desarrollo inicial de los embriones de los mamíferos es el resultado de técnicas recientemente diseñadas para manipularlos de forma experimental. En general, estas técnicas deben combinarse con otras que se han diseñado para la fecundación *in vitro,* el cultivo de embriones y la transferencia embrionaria (capítulo 2).

Las estrategias clásicas para investigar las propiedades del desarrollo de los embriones son: 1) remover una parte y determinar la manera en que el resto del embrión compensa la pérdida (estos experimentos se llaman de deleción o ablación) y 2) añadir una parte y determinar cómo el embrión integra el material añadido en su plan corporal global (estos experimentos se llaman de adición). Aunque se han hecho algunos experimentos de deleción, la estrategia de los experimentos de adición ha probado ser más fructífera para dilucidar mecanismos que controlan la embriogénesis de los mamíferos.

Los experimentos de deleción y adición de blastómeros (figura 3-9) han demostrado en forma convincente la *naturaleza reguladora* (es decir, la fuerte tendencia del sistema a





1. Se inyecta el gen en el pronúcleo de un óvulo fecundado

2. Se transfiere el cigoto a un ratón huésped

3. Nace un ratón transgénico

2. Se transfiere un gen en las células precursoras embrionarias *in vitro*

7. Si la progenie ha sido alterada genéticamente, los cambios se han incorporado a la línea germinal

B

1. Se obtienen células precursoras de un embrión

4. Se transfiere el blastocisto al ratón huésped

O

3. Se inyectan las células precursoras embrionarias en el blastocisto

Figura 3-10 A. Procedimiento para crear ratones transgénicos mediante inyección en los pronúcleos, B. procedimiento para insertar genes en ratones introduciéndolos primero en células precursoras embrionarias y después insertando las células precursoras transfectadas en un blastocisto por lo demás normal.

5. Nace un ratón quimera

Figura 3-11 Fotografía de dos ratones de diez semanas de edad. El de la izquierda (ratón normal) pesa 21,2 g. El de la derecha (un compañero de carnada transgénico del ratón normal) porta un gen de rata que codifica la hormona de crecimiento. Pesa 41,2 g (tomado de Palmiter RD e? *al.: Nature* 300: 611-615, 1982).

restablecer su totalidad) de los embriones precoces de los mamíferos. Es importante conocer esto para comprender por qué la exposición de los embriones humanos precoces a influencias ambientales desfavorables suele dar como resultado la muerte o un embrión normal.

Una de las técnicas experimentales más poderosas de los últimos veinte años ha sido la inyección de células marcadas genética o artificialmente en la cavidad del blastocisto de un embrión huésped (figura 3-9 B). Esta técnica se ha usado para demostrar que las células añadidas llegan a integrarse al cuerpo del embrión huésped; esto ofrece evidencias adicionales sobre la regulación embrionaria. Otra utilización de esta técnica ha sido en el estudio de los linajes celulares del desarrollo inicial del embrión. Al identificar la progenie de las células marcadas inyectadas, los investigadores han podido determinar la potencia del desarrollo de las células del donante.

Una técnica que está ofreciendo nuevos datos sobre los mecanismos de control genético del desarrollo de los mamíferos es la producción de **embriones transgénicos.** Éstos, por lo común ratones, se producen mediante la inyección directa de DNA ajeno en los pronúcleos de los cigotos (figura 3-10 A). El DNA, específicamente DNA recombinante para un gen específico, puede fusionarse con un elemento regulador diferente que el investigador puede controlar. Por ejemplo, se han creado ratones transgénicos inyectando el gen de la hormona de crecimiento de la rata acoplado con una región promotora de metalotioneína *(MT-I)* en los pronúcleos de cigotos de ratón. Los cigotos que han recibido la inyección se trasplantan a los úteros de madres adoptivas, que dan a luz ratones transgénicos de apariencia normal. Más adelante, cuando estos ratones transgénicos se alimentan con una dieta alta en cinc que estimula a la región promotora MT-I, se activa el gen de la hormona de crecimiento de la rata, lo que hace que el hígado produzca grandes cantidades del polipéptido de la hormona de crecimiento. La función del gen trasplantado es evidente; bajo la influencia de la hormona de crecimiento de rata que estaban produciendo, los ratones transgénicos crecieron hasta un tamaño mucho mayor que el de sus compañeros de carnada (figura 3-11). La técnica de producción de ratones transgénicos se usa cada vez más tanto para examinar los factores que regulan la expresión de genes específicos en los embriones como para alterar genes en el embrión huésped. Además, la efectividad de esta técnica para corregir defectos genéticos conocidos se está estudiando cada vez más en los ratones.

Un importante avance tecnológico es la creación de líneas de células precursoras derivadas **(madre,** *stem cells)* del embrión **(células ES).** Las células ES derivan originalmente de las masas celulares internas y pueden propagarse *in vitro* como líneas de células pluripotenciales que pueden mantenerse en un estado indiferenciado o estimularlas a diferenciarse en líneas específicas. Hoy es posible introducir genes específicos en las células ES mediante ingeniería genética. Cuando estas células manipuladas genéticamente se introducen en el blastocisto, pueden incorporarse en el embrión huésped (figura 3-10 B). Si la progenie de una célula ES, cambiada por ingeniería genética se incorpora en la línea germinal, el rasgo genético puede pasar a las generaciones sucesivas.

Algunos tipos de embarazos gemelares representan un experimento natural que demuestra la naturaleza altamente reguladora de los embriones humanos precoces, como se describe en la Correlación clínica 3-2.

Cuadro 3-2 Resumen de funciones de la zona pelúcida

33. La zona pelúcida sirve como barrera que normalmente sólo permite el acceso de espermatozoides de la misma especie al óvulo
34. Después de la fertilización, la zona modificada impide que otros espermatozoides alcancen el cigoto
35. Durante las primeras etapas de la segmentación, actúa como filtro poroso a través del cual ciertas sustancias segregadas por la trompa uterina pueden alcanzar al embrión
36. Puesto que carece de antígenos con histocompatibilidad (HLA), sirve como barrera inmunológica entre la madre y el embrión que son diferentes desde el punto de vista antigénico
37. Impide que los blastómeros del embrión precoz en segmentación se disocien
38. Normalmente impide la implantación prematura del embrión en segmentación en la pared de la trompa uterina

CORRELACIÓN CLÍNICA 3-2

Embarazo gemelar

Algunos tipos de embarazos gemelares representan un experimento natural que demuestra la enorme capacidad reguladora del embrión humano en las fases tempranas del desarrollo. En los Estados Unidos, aproximadamente un embarazo de cada 90 es gemelar, y uno de cada 8.000 es de trillizos. Del número total de gemelos que nacen, alrededor de dos tercios son **fraternos,** o **dicigóticos,** y un tercio son gemelos **idénticos,** o **monocigóticos.** Los dicigóticos son el producto de la fecundación de dos óvulos, y en la etiología de su formación está implicado el control endocrino de la ovulación. Por otra parte, los gemelos monocigóticos y algunos trillizos son el producto de un único óvulo fecundado. Surgen por la subdivisión y la separación de un embrión único. Aunque en teoría los gemelos monocigóticos podrían surgir de la división de un embrión de dos células, suele aceptarse que la mayoría proviene de la subdivisión de la masa celular interna de un blastocisto (figura 3-12). Como la mayoría de los gemelos monocigóticos son perfectamente normales, es obvio que el embrión humano precoz puede subdividirse y que cada componente puede regularse para formar un embrión normal. Las inferencias sobre el origen y las relaciones de los nacimientos múltiples puede hacerse a partir de la organización de las membranas extraembrionarias en el momento del parto (capítulo 6).

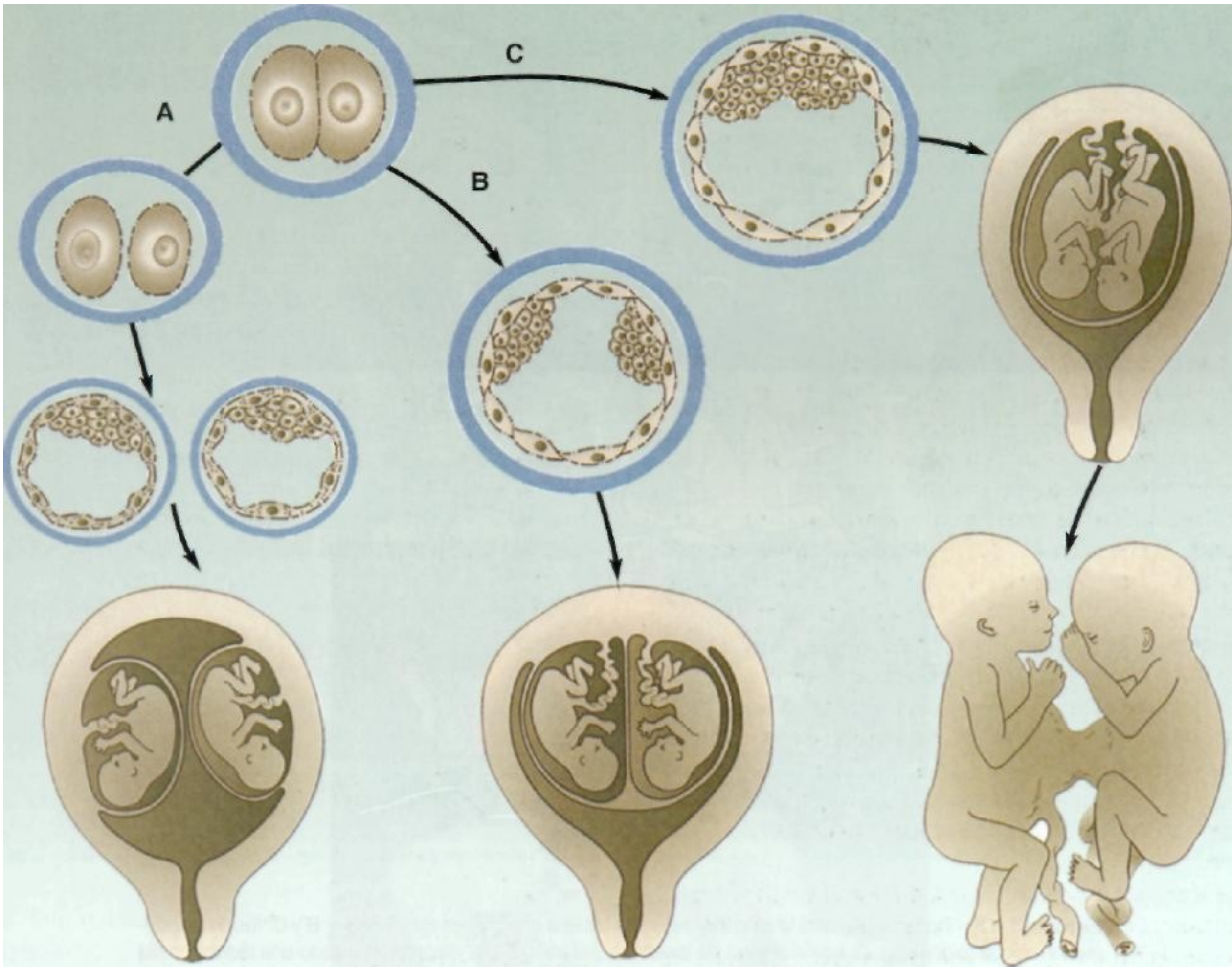


Figura 3-12 Modos de embarazo gemelar. A. Segmentación de un embrión precoz en el que cada mitad se desarrolla como un embrión completamente independiente, B. separación de la masa celular interna de un blastocisto y formación de dos embriones encerrados en un trofoblasto común. Éste es el origen más común del embarazo gemelar, C. si la masa celular interna no se separa del todo o si las porciones separadas de la masa celular interna se vuelven a reunir más adelante, pueden resultar los gemelos siameses.

Continúa

CORRELACIÓN CLÍNICA 3-2

Embarazo gemelar *(continuación)*

Los cuádruples o los embarazos múltiples más numerosos son muy poco frecuentes. Antes, podían ser producto de ovulaciones múltiples y de la separación de blastocistos únicos. En la era actual de la tecnología reproductora, la mayoría de los nacimientos múltiples, en ocasiones incluso hasta sép-tuples, pueden atribuirse a los efectos secundarios de los medicamentos que la madre toma durante los tratamientos de la infertilidad.

En ocasiones, la separación de porciones de la masa celular interna en un embrión es incompleta y, aunque los dos embriones se forman, están unidos por un puente de tejido de proporciones variables. Cuando esto sucede, los gemelos se llaman **gemelos unidos** (son más conocidos por el nombre coloquial de *gemelos siameses).* El grado de unión entre los gemelos varía desde una conexión relativamente delgada en el tórax o la espalda hasta fusiones masivas a lo largo de la mayor parte del eje corporal. En las figuras 3-13 y 3-14 se presentan ejemplos de la amplia variedad de gemelos unidos. Con la creciente mejoría de las técnicas quirúrgicas pueden separarse los gemelos con grados de fusión más complejos. Una variedad mucho menos frecuente de gemelos unidos es el **gemelo parásito,** en el cual una porción mucho más pequeña, pero notablemente completa, de un cuerpo protruye del cuerpo de un gemelo huésped por lo demás normal (figura 3-15). Los lugares de unión comunes de los gemelos parásitos son la región oral, el mediastino y la pelvis. El mecanismo de los gemelos unidos no se ha demostrado directamente de forma experimental, pero las posibles explicaciones teóricas son la fusión parcial secundaria de porciones originalmente separadas de la masa celular interna o la formación de dos estrías primitivas en un embrión único (capítulo 4).

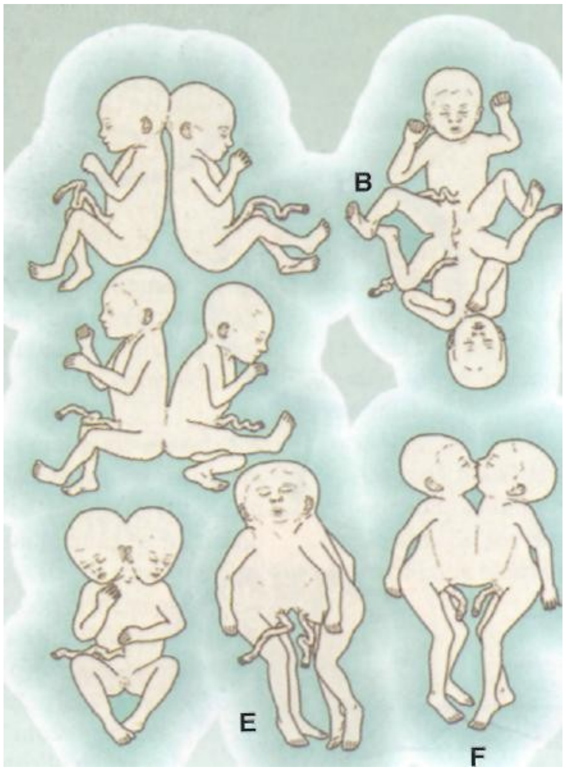


Figura 3-13 Tipos de gemelos unidos. A. Fusión de cabeza con cabeza (cefalopago), B y C. fusión de cóccix con cóccix (pigópago), D. fusión masiva de la cabeza y el tronco, que da como resultado una reducción del número de apéndices y un solo cordón umbilical, E. fusión que implica tanto la cabeza como el tórax (cefalotoracópago), F. fusión de tórax con tórax (toracópago).

CORRELACIÓN CLÍNICA 3-2

Embarazo gemelar *(continuación)*

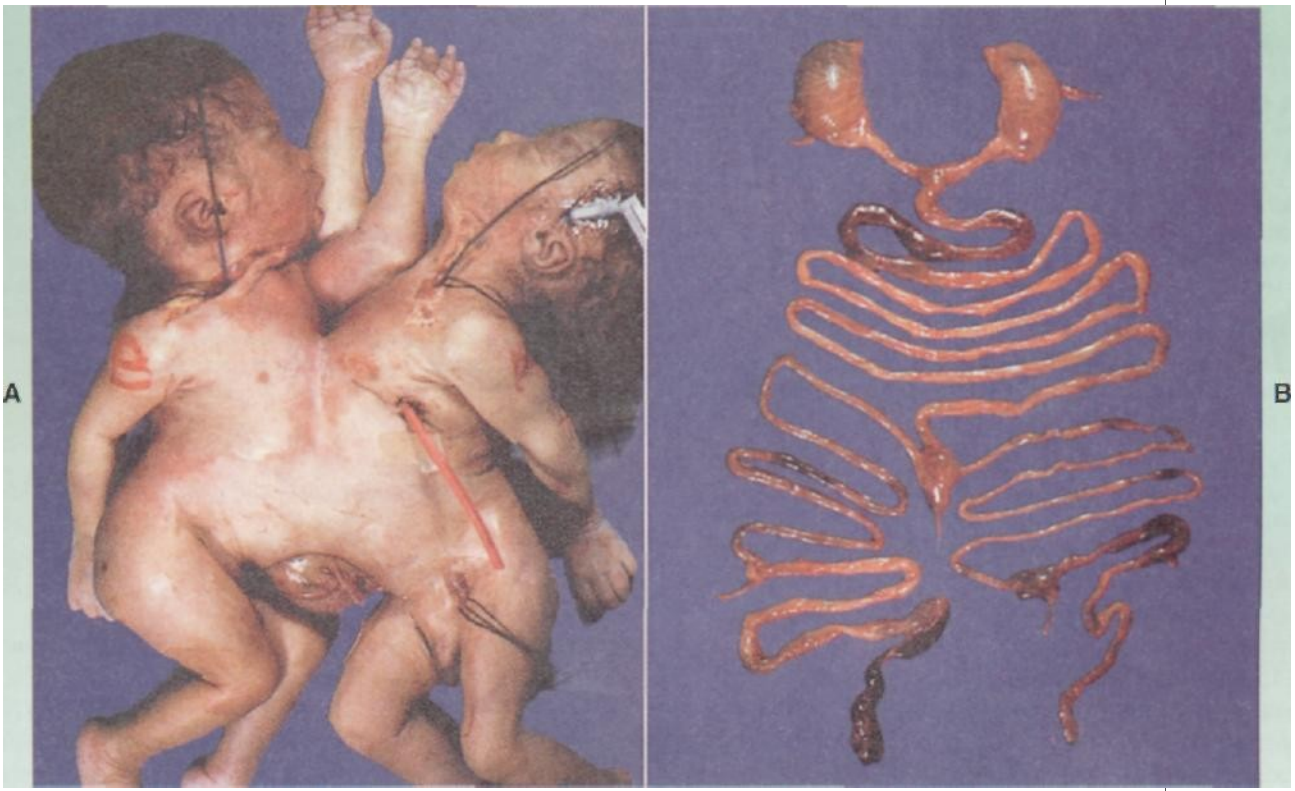


Figura 3-14 A. Gemelos unidos de forma amplia por el tórax (toracopago), B. tractos intestinales disecados de los mismos gemelos que muestran la fusión parcial del intestino delgado y la simetría en espejo de los estómagos (cortesía de M. Barr, Ann Arbor, Michigan).

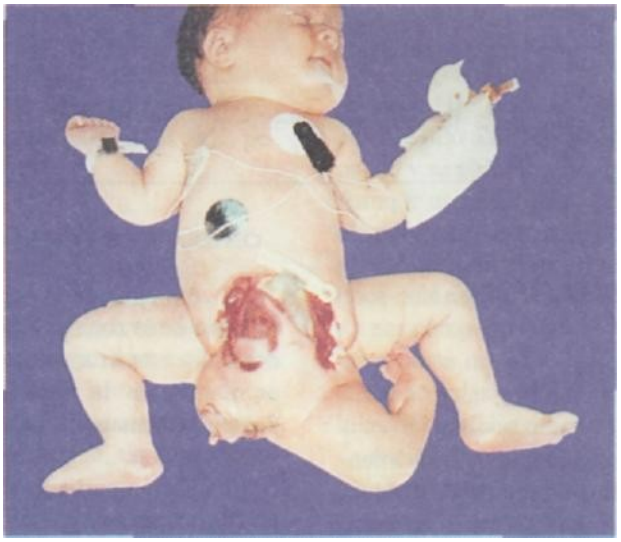


Figura 3-15 Gemelo parásito que surge de la región pélvica del gemelo huésped. Pueden observarse una pierna bien definida y algo de cabello en el gemelo parásito (cortesía de M. Barr, Ann Arbor, Michigan).

Continúa

CORRELACIÓN CLÍNICA 3-2

Embarazo gemelar *(continuación)*

Un fenómeno que se encuentra a menudo en los gemelos unidos es una inversión de la simetría de los órganos de uno de los miembros de la pareja (figura 3-14 B). Estas inversiones de la simetría son comunes en los órganos duplicados o en todo el embrión. Hace más de un siglo, este fenómeno se registró en diversas situaciones biológicas y se incorporó en lo que ahora se denomina la **regla de Bateson,** según la cual cuando las estructuras duplicadas se unen durante las etapas críticas del desarrollo, una estructura es la imagen en espejo de la otra. A pesar de conocerse desde hace tanto tiempo este fenómeno, sólo en época reciente se han obtenido datos para comprender el mecanismo productor de la inversión de la simetría.

La inversión de la simetría, llamada ***situs inversus,*** también se observa en alrededor de uno de cada 10 mil individuos normales nacidos de embarazos únicos (figura 3-16). A estos individuos a menudo sólo se los reconoce cuando los diagnostica un clínico experto en una edad relativamente tardía. La base para la asimetría normal del cuerpo (por ejemplo, el estómago a la izquierda, el hígado a la derecha) ha comenzado a comprenderse tan sólo hace poco tiempo. Con el descubrimiento de una mutación recesiva que produce *situs inversus* de manera constante en los ratones, se ha establecido una base genética para la asimetría normal del cuerpo. También se está armando el rompecabezas de la base molecular de la asimetría normal con el descubrimiento de que ciertas moléculas de activación claves para el desarrollo se expresan ya en el lado izquierdo y en el derecho de la región que se está organizando durante la gastrulación (pág. 73).

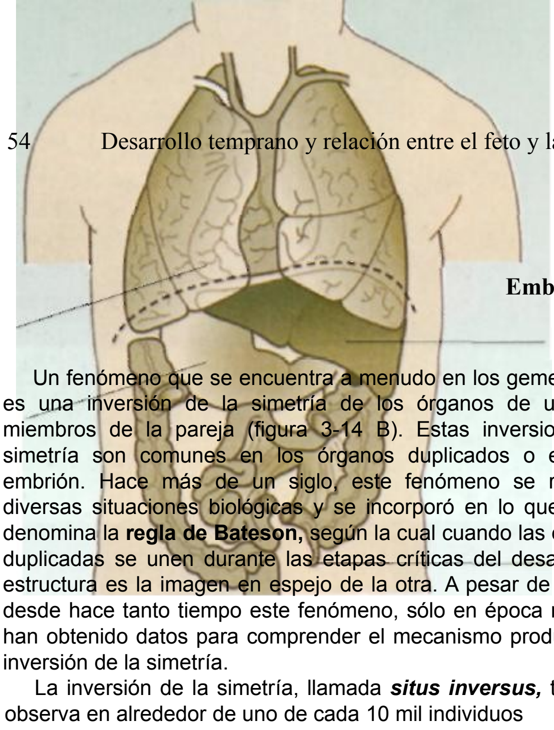


Figura 3-16 *Situs inversus* completo en un adulto.

TRANSPORTE E IMPLANTACIÓN DEL EMBRIÓN

Mecanismos de transporte de la trompa uterina

Todo el período inicial de la segmentación tiene lugar mientras que el embrión está siendo transportado desde el lugar de la fecundación hasta su sitio de implantación en el útero (figura 2-2). Cada vez está más claro que el embrión precoz y el tracto reproductor femenino influyen uno sobre el otro durante este período de transporte, pero el conocimiento aún es parcial.

Al comienzo de la segmentación, el cigoto todavía está rodeado de la zona pelúcida y de las células de la corona radiada. La estructura radiada se pierde hacia los dos días del comienzo de la segmentación. Sin embargo, la zona pelúcida permanece intacta hasta que el embrión alcanza el útero.

El embrión permanece en la porción ampular de la trompa uterina durante cerca de tres días. Después recorre la porción ístmica de la trompa en apenas ocho 8 horas. Bajo la influencia de la progesterona la unión tubouterina se relaja y permite al embrión entrar en la cavidad uterina. Un par de días más tarde (seis a ocho días después de la fecundación),

Tabla 3-2 Etapas de la implantación humana

Edad (días)	Sucesos del desarrollo del embrión
5	Maduración del blastocisto
5	Pérdida de la zona pelúcida del blastocisto
6?	Anclaje del blastocisto al epitelio uterino
6-7	Penetración del epitelio
71/2-9	Formación de la placa trofoblástica e invasión del estroma uterino por el blastocisto
9-11	Formación de las lagunas junto con erosión de las arterias espirales del endometrio
12-13	Formación de las vellosidades primarias
13-15	Vellosidades placentarias secundarias, formación del saco vitelino secundario
16-18	Ramificación y formación de las vellosidades de anclaje
18-22	Formación de las vellosidades terciarias

(Modificado de Enders AC. En *Encyclopedia oí human biology,* vol. 4, Nueva York, 1991, Academic).

el embrión se implanta en la porción media de la pared posterior del útero.

Zona pelúcida

Durante todo el período que va desde la ovulación hasta su entrada en la cavidad uterina, el óvulo y después el embrión están rodeados por la zona pelúcida. Después de que el embrión alcanza la cavidad uterina, se desprende de la zona pelúcida para preparar la implantación. El blastocisto "eclosiona" (rompe) la zona pelúcida a través de un agujero provocado por la digestión de ella, por medio de una enzima similar a la tripsina que es segregada por unas pocas células del trofoblasto. El blastocisto es expulsado a través del agujero. Muy pocos especímenes de embriones humanos se han tomado *in vivo* en el período que precede inmediatamente a la implantación, pero los estudios *in vitro* de los embriones humanos sugieren un mecanismo similar, que es probable que ocurra de uno a dos días antes de la implantación (figura 3-2 D). El cuadro 3-2 resume las funciones de la zona pelúcida.

Implantación en la capa de revestimiento interno del útero

Alrededor de seis a siete días después de la fecundación, el embrión comienza a hacer un firme anclaje al revestimiento epitelial del endometrio. Poco después, se sumerge en el estroma endometrial, y su lugar original de penetración en el endometrio lo cierra el epitelio endometrial, en forma muy similar a como se cierra una herida.

Para que la implantación tenga éxito se requiere un alto grado de preparación y coordinación tanto por parte del embrión como del endometrio (tabla 3-2). Las complejas preparaciones hormonales del endometrio que comenzaron al final del período menstrual anterior están todas dirigidas a proveer un ambiente celular y nutricional propicio para el embrión. La disolución de la zona pelúcida señala la disposición del embrión a comenzar la implantación.

La primera etapa de la implantación consiste en el anclaje del blastocisto expandido al epitelio endometrial. Las superficies apicales de las células epiteliales del endometrio condicionadas por la actividad hormonal expresan diversas moléculas de adhesión celular (subunidades de las integrinas) que permiten que la implantación tenga lugar en el estrecho lapso entre los 20 a 24 días del ciclo menstrual ideal. De la misma forma, las células trofoblásticas del blastocisto antes de la implantación también expresan integrinas en sus superficies. De acuerdo con una teoría reciente, el blastocisto se ancla al epitelio endometrial a través de la mediación de ligandos que establecen puentes que conectan las integrinas de sus superficies. Estudios tanto *in vitro* como *in vivo* han demostrado que el anclaje del blastocisto se produce en el área situada encima de la masa celular interna **(polo embrionario),** lo cual sugiere que la superficie del trofoblasto no es homogénea.

La siguiente etapa de la implantación es la penetración del epitelio uterino. En los primates, el trofoblasto celular pasa por otra etapa adicional de diferenciación inmediatamente antes de entrar en contacto con el endometrio. En el área que rodea a la masa celular interna, las células derivadas del trofoblasto celular **(citotrofoblasto)** se fusionan para formar un **sincitiotrofoblasto** multinucleado. Aunque sólo una pequeña área del sincitiotrofoblasto es evidente al comienzo de la implantación, esta estructura (que a veces se denomina **sintrofoblasto)** pronto rodea a todo el embrión. Unas pequeñas proyecciones del sincitiotrofoblasto se introducen entre las células epiteliales uterinas. Luego, se extienden a lo largo de la superficie epitelial de la lámina basal que subyace al epitelio endometrial para formar una estructura algo aplanada llamada **placa trofoblástica.** En uno o dos días, las proyecciones del sincitiotrofoblasto a partir de la pequeña placa trofoblástica comienzan a penetrar en la lámina basal (figuras 3-17 A y B). El sincitiotrofoblasto inicial es un tejido altamente invasivo, y con mucha rapidez se expande y se abre camino erosionando el estroma endometrial. Aunque es evidente que la invasión del sincitiotrofoblasto en el endometrio está mediada por enzimas, la base bioquímica en los seres humanos todavía no es clara. Hacia los diez a doce días después de la fecundación el embrión se ha hundido por completo en el endometrio. El lugar de la penetración inicial está marcado al comienzo por un área desnuda o un tapón acelular y más tarde es sellada por la migración de células del epitelio uterino (figuras 3-17 C y D).

A medida que prosigue la implantación inicial, las proyecciones invasivas del sincitiotrofoblasto envuelven porciones de los vasos sanguíneos del endometrio materno, erosionan las paredes de dichos vasos y la sangre materna comienza a llenar las lagunas aisladas que se han estado formando en el trofoblasto (figuras 3-17 C y D). Los procesos trofoblásticos entran en los vasos sanguíneos e incluso comparten comple-

CASO CLÍNICO

En el transcurso de una semana dos mujeres jóvenes con edades entre los 20 y los 30 años llegan al servicio de urgencias de un gran hospital urbano, cada una de ellas quejándose de dolor agudo en el cuadrante abdominal izquierdo. En el examen físico, ambas presentan sensibilidad intensa a la presión leve en esa área.

El interrogatorio de la primera de ellas revela que tuvo su última regla hace dos semanas. Se le realiza una cirugía de urgencia en la que se revela una apendicitis perforada. Durante el procedimiento quirúrgico se le encontró una anomalía anatómica mayor que se confirmó con los estudios posteriores.

¿Cuál es una explicación probable para esto?

La segunda joven dio una historia de gonorrea y se trató para una enfermedad pélvica inflamatoria. Su última regla había sido nueve semanas atrás. Durante la cirugía de urgencia se le extirpó la trompa uterina izquierda.

¿Cuál fue la razón probable para esto?

jos de unión con las células endotcliales. En el momento en que se forman las lagunas llenas de sangre, el trofoblasto cambia de carácter y ya no es tan invasor como durante los primeros días de la implantación.

Mientras que el embrión se enquista en el endometrio y algunas células del citotrofoblasto se fusionan en el sincitiotrofoblasto, las células estromales parecidas a fibroblastos del endometrio que está algo edematizado se hinchan, por la acumulación de glucógeno y gotitas de lípidos (figura 6-6). Estas células, llamadas **células deciduales,** son muy adherentes y forman una matriz celular masiva que primero rodea al embrión en implantación y más adelante ocupan la mayor parte del endometrio. Al mismo tiempo de la **reacción decidual,** como se denomina esta transformación, los leucocitos que han infiltrado el estroma endometrial durante la fase progestacional tardía del ciclo endometrial segregan **interleucina 2,** que impide que la madre reconozca al embrión como un cuerpo extraño durante las primeras etapas de la implantación. Un embrión es antigénicamente diferente de la madre y en consecuencia debería ser rechazado por una reacción inmunológica mediada por células similar al tipo rechazo de un trasplante incompatible de riñon o de corazón. Parece que una función primaria de la reacción decidual es ofrecer un lugar privilegiado desde el punto de vista inmunológico para proteger al embrión en desarrollo para que no sea rechazado, pero aún no se comprende el mecanismo por el cual ello ocurre, a pesar de años de intensa investigación.

No es raro que un blastocisto fracase en su anclaje al endometrio, y por tanto no se realice la implantación. El fracaso de la implantación es un problema especialmente agudo de los procedimientos de fecundación *in vitro* y transferencia embrionaria, por lo cual la tasa de éxito de la implantación de los embriones transferidos sigue siendo de alrededor del 20% (Correlación clínica 3-3).

Muerte embrionaria y aborto espontáneo

Un alto porcentaje de óvulos fecundados (más del 50%) no se desarrolla hasta la madurez y se aborta de forma espontánea. La mayor parte de los abortos espontáneos se presenta durante las tres primeras semanas del embarazo. A causa del pequeño tamaño del embrión en ese momento, a menudo la madre no reconoce los abortos espontáneos como tales y puede comparar el aborto y la hemorragia que lo acompaña con un período menstrual un poco retrasado y desusadamente intenso.

El examen de los embriones precoces obtenidos después de un aborto espontáneo o del útero extirpado en cirugía durante las primeras semanas del embarazo ha mostrado que muchos de los embriones abortados tienen severas anomalías. Las aberraciones cromosómicas representan la categoría más común de las anomalías en los abortos (cerca del 50% de los casos). Cuando se analizan conjuntamente con los estados patológicos malformativos acompañantes, pueden considerarse los abortos espontáneos como un mecanismo natural para reducir la incidencia de bebés con malformaciones muy graves.

RESUMEN

- La segmentación precoz en el ser humano es lenta; se produce alrededor de una división de segmentación por día durante los primeros tres a cuatro días. El embrión en segmentación pasa por el estado de mórula (16 células) y entra en la etapa de compactación./Hacia el día 4, se forma el blastocele lleno de líquido en efl interior del embrión y éste se convierte en un blastocisto. concuna masa celular interna rodeada por el trofoblasto.
- El cigoto depende del RNAm de la madre, pero hacia la etapa de dos células, el genoma embrionario se activa. El gen *oct-3* es importante en el desarrollo muy precoz, y su expresión se asocia con el estado indiferenciado de las células.
- Las divisiones de segmentación (y todas las divisiones celulares) son reguladas por un factor promotor de la maduración, que es un complejo de proteínas cdc-2 y ciclina. Después de la mitosis la ciclina se rompe. Antes de la próxima división celular se acumula ciclina y forma complejos con la cdc-2. Este complejo se activa para convertirse en el factor promotor de la maduración, que inicia la mitosis.
- A través de la impronta de los padres, los cromosomas homólogos específicos derivados de la madre y del padre ejercen efectos diferentes sobre el desarrollo embrionario. En los embriones femeninos, un cromosoma X por cada célula se inactiva mediante la acción del gen *XIST,* dando lugar a la formación del cuerpo de cromatina sexual. El embrión precoz tiene patrones diferentes de inactivación del cromosoma X.
- El embrión precoz de los mamíferos es altamente regulador. Puede compensar la pérdida o la adición de células a la masa celular interna y todavía formar un embrión normal. De acuer-

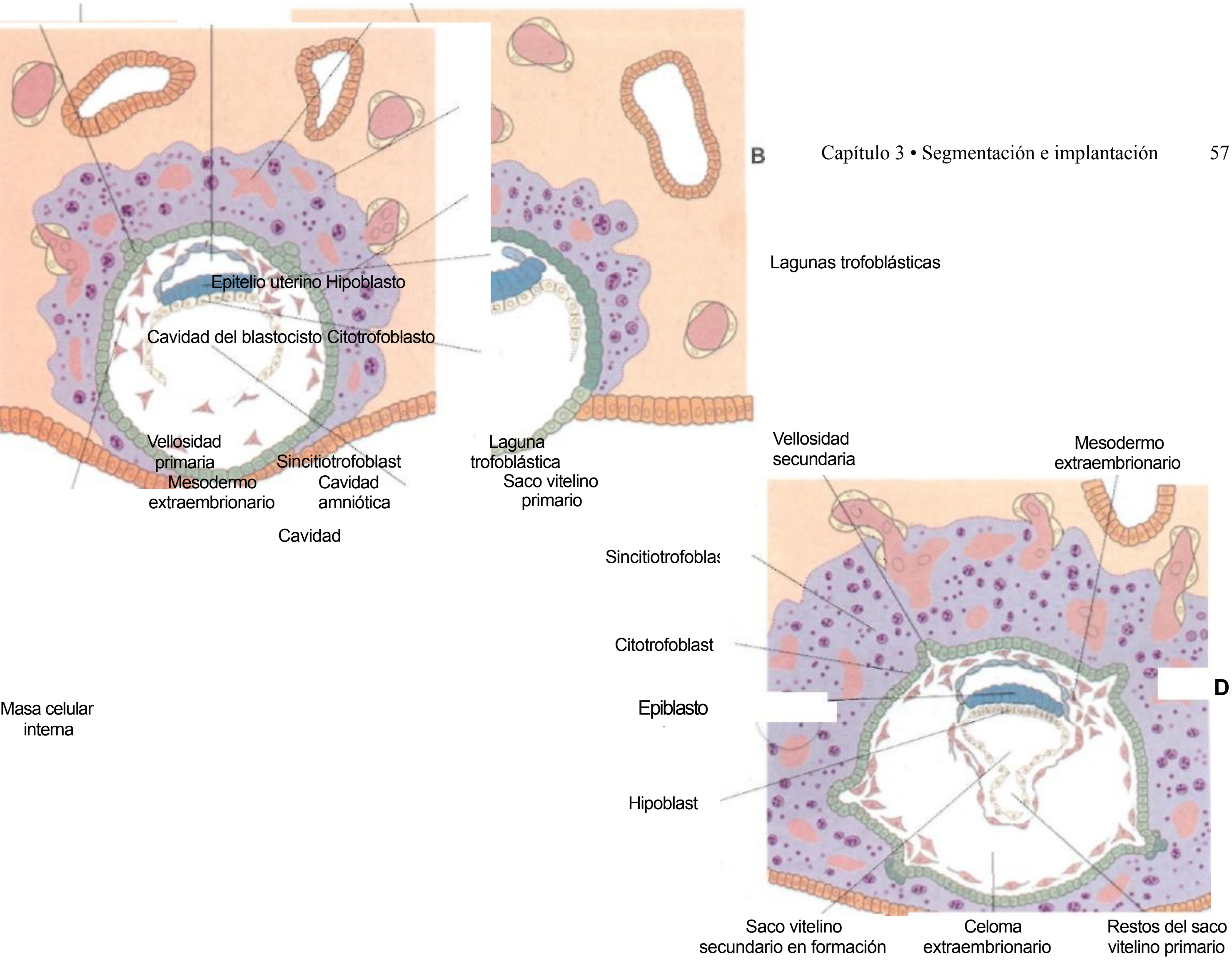

B
Lagunas trofoblásticas
Epitelio uterino Hipoblasto
Cavidad del blastocisto Citotrofoblasto
Vellosidad primaria
Sincitiotrofoblast
Mesodermo extraembrionario
Cavidad amniótica
Laguna trofoblástica
Saco vitelino primario
Cavidad
Masa celular interna
Vellosidad secundaria
Mesodermo extraembrionario
Sincitiotrofoblas
Citotrofoblast
Epiblasto
D
Hipoblast
Saco vitelino secundario en formación
Celoma extraembrionario
Restos del saco vitelino primario

Figura 3-17 Principales etapas en la implantación del embrión humano. A. El sincitiotrofoblasto apenas está comenzando a invadir el estroma endometrial. B. La mayor parte del embrión está hundido en el endometrio; hay una formación precoz de las lagunas trofoblásticas. La cavidad amniótica y el saco vitelino están comenzando a formarse. C. La implantación casi ha terminado, están formándose las vellosidades primarias y el mesodermo extraembrionario está apareciendo. D. La implantación ha terminado y las vellosidades secundarias están en formación.

CORRELACIÓN CLÍNICA 3-3

Embarazo ectópico

El blastocisto suele Implantarse en la pared posterior de la cavidad uterina, pero en un bajo porcentaje de los casos (0,25 a 1,0%) la implantación se produce en un lugar anómalo. Este fenómeno se conoce como **embarazo ectópico.**

Los **embarazos tubáricos** son con mucho el tipo más común de embarazo ectópico. Aunque casi todos los embarazos tubáricos se encuentran en la porción ampular de la trompa, pueden localizarse en cualquier lugar desde el extremo distal (fimbria) hasta la unión tubouterina (figura 3-18). Los embarazos tubáricos (figura 3-19) se encuentran con más frecuencia en mujeres que han tenido **endometriosis** (una enfermedad caracterizada por la presencia de tejido endo-metrial en localizaciones anómalas), cirugías anteriores o **enfermedad pélvica inflamatoria.** La cicatrización posterior a la inflamación o en ocasiones las anomalías anatómicas tienen como resultado bolsas ciegas entre los pliegues de la mucosa de la trompa; aquí puede quedar atrapado un blastocisto. Por lo común, la mujer presenta los signos normales del embarazo incipiente, pero cerca de las nueve a once semanas el embrión implantado y sus derivados trofoblásticos asociados han crecido hasta el punto en que el adelgazamiento de la pared de la trompa ocasiona dolor abdominal agudo. Si no se trata, el embarazo tubárico suele terminar con la rotura de la trompa y hemorragia, a menudo de gravedad suficiente para poner en peligro la vida de la madre.

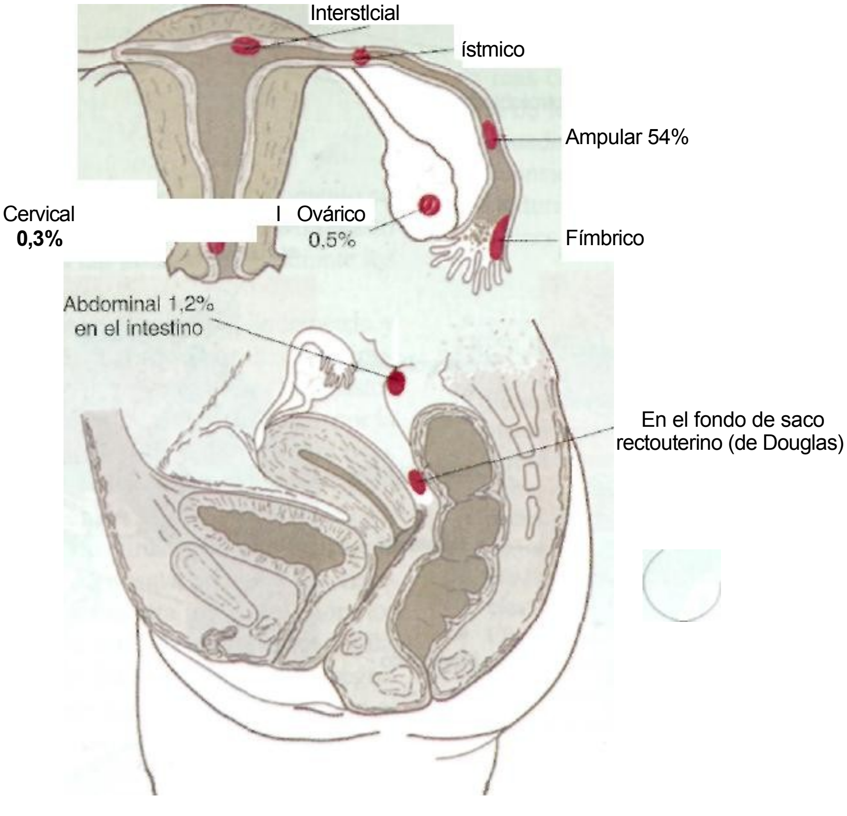


Figura 3-18 Localizaciones del embarazo ectópico (indicadas por los puntos rojos) con la frecuencia de aparición.

do con la hipótesis de interna-externa, la posición de un blastómero determina el destino de su desarrollo (es decir, si terminará siendo parte de la masa celular interna o del trofoblasto). Los embriones transgenicos se obtienen inyectando DNA recombinante en los pronúcleos de los cigotos. Estos embriones se usan para estudiar los efectos de genes específicos en el desarrollo.

El embarazo gemelar monocigótico, que suele tener origen en la separación completa de la masa celular interna, es posible a causa de las propiedades reguladoras del embrión precoz. La separación incompleta de la masa celular interna puede llevar a la formación de gemelos unidos.

Después de la fecundación el embrión pasa varios días en la trompa uterina antes de entrar en el útero. Durante este tiempo todavía está rodeado por la zona pelúcida, que impide la implantación prematura.

La implantación del embrión en el revestimiento uterino implica varias etapas: aposición del blastocisto expandido (eclosio-

CORRELACIÓN CLÍNICA 3-3

Embarazo ectópico *(continuación)*

Muy rara vez el embrión se implanta en el ovario (embarazo ovárico) o en la cavidad abdominal (embarazo abdominal). Estos casos pueden ser el resultado de la fecundación de un óvulo antes de que entre en la trompa o del reflujo de un óvulo fecundado de la trompa o, muy raras veces, de la penetración de un embarazo tubárico a través de la pared de la trompa. El lugar de implantación más común para el embarazo abdominal es en el fondo de saco rectouterino (fondo de saco de Douglas), que está localizado detrás del útero. La implantación en la pared intestinal o en el mesenterio es muy peligrosa debido a la posibilidad de hemorragia profusa a medida que crece el embrión. En algunos casos, un embrión se ha desarrollado hasta el término en la localización abdominal. Si no se extrae, el embrión puede calcificarse formando un **lithopedion.**

En el interior del útero, el embrión puede implantarse cerca del cérvix. Aunque el desarrollo embrionario normal es probable, la placenta suele formar una cubierta parcial sobre el canal cervical. Esta situación, llamada placenta previa, puede producir hemorragia hacia el final del embarazo y, si no se trata, puede llegar a causar la muerte del feto, la madre o de ambos a causa del desprendimiento prematuro de la placenta con la hemorragia que lo acompaña. La implantación directa en el interior del canal cervical es muy rara.

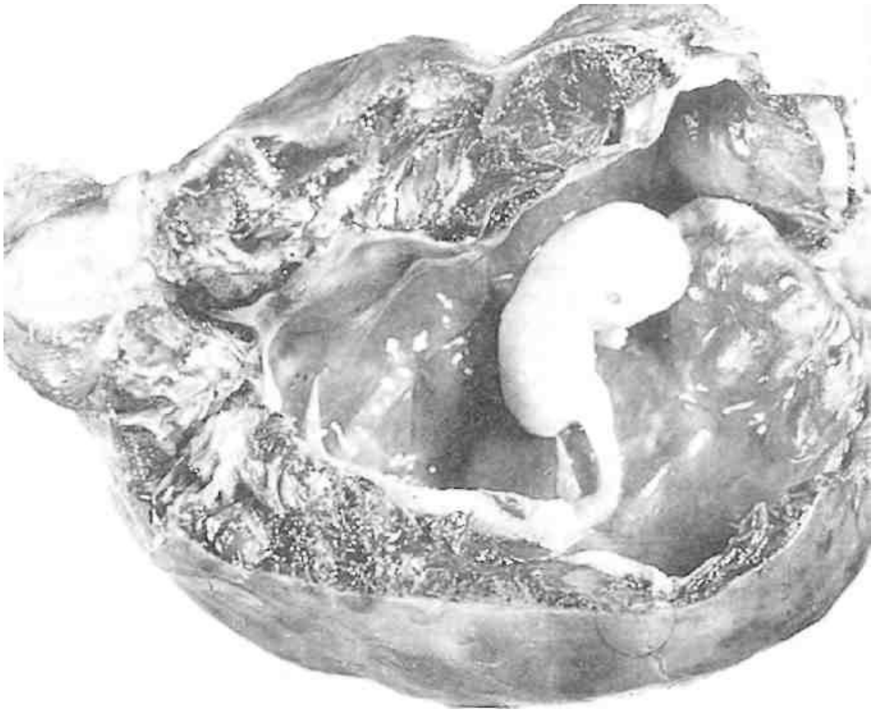


Figura 3-19 Embarazo ectópico roto en una mujer de 34 años. A causa del aumento del tamaño del feto y las membranas, la trompa se rompió durante el tercer mes del embarazo (tomado de Rosai J: *Ackerman's surgical pathology,* vol. 2, 8a. ed, San Luis, 1996, Mosby).

nado) al epitelio endometrial, penetración del epitelio uterino, invasión de los tejidos subyacentes al epitelio, y erosión de los vasos maternos. Las células de tejido conectivo del endometrio sufren la reacción decidual en respuesta a la presencia del embrión en proceso de implantación. Ésta última se logra a través de las actividades invasoras del sincitiotrofoblasto, que deriva del citotrofoblasto.

La implantación del embrión en un lugar diferente del fondo de la cavidad uterina da como resultado un embarazo ectópico. Esta anomalía se encuentra con más frecuencia en la trompa uterina.

- Un alto porcentaje de huevos fecundados y embriones precoces no se desarrollan y se abortan de forma espontánea. Muchos de estos embriones contienen graves aberraciones cromosómicas.

PREGUNTAS DE REPASO

1. ¿Cuál es la alteración más común asociada con los embriones que se abortan espontáneamente?

A. Impronta materna
B. Impronta paterna
C. Embarazo ectópico
D. Aberraciones cromosómicas
E. Falta de inactivación del cromosoma X

2. ¿En el proceso de implantación, qué tejido del embrión se introduce directamente en el tejido conectivo endometrial?
   A. Corona radiada
   B.. Masa osWair ¡rvtarna.
   C. MesocLermo extraembrionario
   D. Epiblasto
   E. Sincitiotrofoblasto
3. ¿Qué proceso o propiedad del embrión inicial hace posible la formación de gemelos idénticos?
   A. Regulación
   B. Aneuploidía
   C. Impronta paterna
   D. Impronta paterna
   E. Inactivación del cromosoma X
4. La zona pelúcida:
   A. Ayuda en la penetración del epitelio endometrial
   B. Sirve como fuente de nutrientes para el embrión
   C. Evita la implantación prematura del embrión en segmentación
   D. Todas las anteriores
   E. Ninguna de las anteriores

39. ¿Cuál es la importancia de la masa celular interna del embrión en segmentación?
40. ¿Cuál suceso intracelular estimula la mitosis?
41. La impronta de los padres es un fenómeno que demuestra que ciertos cromosomas homólogos paternos y maternos tienen influencias un poco diferentes sobre el desarrollo del embrión. ¿Las influencias paternas excesivas tienen como resultado el desarrollo anómalo de qué tipo de tejido a expensas del desarrollo del propio embrión?
42. ¿Qué propiedad del embrión de los mamíferos en proceso de segmentación es responsable de los gemelos monoci-góticos normales y de la reparación de los daños del embrión?

9. ¿Cuál es el origen celular del sincitiotrofoblasto del embrión en la fase de implantación?
10. Una mujer con dos a tres meses de embarazo se queja de dolor abdominal bajo muy intenso y de comienzo súbito. ¿Qué posible cuadro clínico debe incluir el médico en el diagnóstico diferencial?

REFERENCIAS

Aplin JD: The cell biology of human implantation, *Placenta* 17: 269-275, 1996. Avendaño S *et ai: A* seven-cell human egg recovered from the oviduct, *Fértil Steril* 26:1167-1172,1975. Baltz JM: Intracellular pH regulation in the early embryo, *Bio Essays* 15:523-530, 1993. Barlow DP: Genetic imprinting in mammals, *Science* 270:1610-1613, 1995. Bateson W: *Materials for the study ofvariation,* Londres, 1894, Macmillan. Coucouuvanis E, Martin GR: Signáis for death and survival: a two-step mechanism for cavitation in the vertébrate embryo, *Cell* 83:279-287, 1995.

CruzYP: Role of ultrastructural studics in the analysis of cell lineage in the mammalian pre-implantation embryo, *Microsc Res Tech* 22: 103-125,1992. Denker HW: Trophoblast-endometrial interactions at embryo implantation: a cell biological paradox. En Denker HW, Aplin JD, eds.: *Trop-hoblast research,* vol. 4, Nueva York, 1990, Plcnum, págs. 3-29. Enders AC: Implantation. En *Encyclopedia of Human biology,* vol. 4, Nueva York. 1991. Academic. págs. 423-430. Enders AC: Trophobtast diffcientiatoon dwmg the tvar\sitvoí\ from trophoblastic píate to lacunar stage of implantation in the rhesus monkey and human, *AmJAnat* 186:85-98, 1989. Gardner RL: Clonal analysis of early mammalian development, *Philos Trans R Soc Lond (Biol)* 312:163-178,1985. Gartler SM, Riggs HD: Mammalian X-chromosome inactivation, *AnnuRevGenet* 17:155-190,1983. Gualtieri R, Santella L, Dale B: Tight junctions and cavitation in the human pre-embryo, *Mol Reprod Dev* 32:81 -87,1992. Kidder GM, Watson AJ: Gene expression required for blastocoele formation in the mouse. En Heyner S, Wiley LM, eds: *Early embijo development andparacrine relationships,* Nueva York, 1990, Liss, págs. 97- 107. King T, Brown NA: The embryo's one-sided genes, *Curr Biol* 5:1364-1366,1995. KurodaMI, Meller VH: Transient XlST-ence, *Cell* 91:9-11, 1997. Latham K.E: X chromosome imprinting and inactivation in the early mammalian embryo, *Trends Genet* 12:134-138, 1996. Latham KE: McGrath J, Solter D: Mechanistic and developmental aspeets of genetic imprinting in mammals, *Int Rev Cytol* 160:53- 98, 1995. Léese HJ: The energy metabolism of the preimplantation embryo. In Heyner S, Wiley LM, eds.: *Early embryo development* and *paracrine relationships,* Nueva York, 1990, Liss, págs. 67-78. Levin M *et ai:* A molecular pathway determining left-right asymmetry in chick embryogenesis, *Cell* 82:803-814, 1995. Monk M, Surani A, eds.: Genomic imprinting, *Development:* 1990 (suppl) 1-155, 1990. Moore T, Haig D: Genomic imprinting in mammalian development: a parental tug-of-Wtv-Trewfe *Genet* 7:45-49, 1991. Nakao M, Sasaki H: Genomic imprinting: significance in development and diseases and the molecular mechanisms, *./ Biochem* 120:467-473. Palmitcr RD *et al:* Dramatic growth of mice that develop from eggs microinjected with metallothionein-growth hormone fusión genes, *Nature* 300:611-615, 1982. Pederson RA, Burdsal CA: Mammalian embryogenesis. En Knobil E, Neill J., eds.: *The physiology of reproduction,* 2a. ed., Nueva York, 1988, Raven, págs. 319-390. Reik W: Genetic imprinting: the battle of the sexes rages on, *Exp Physiol* 81:161-172, 1996. Rosner MH *et al:* Oct-3 and the beginning of mammalian development, *Science* 253:144-145, 1991. Sapienza C: Parental imprinting of genes, *SciAm* 263:52-60, 1990. Sheardown SA *et al.:* Stabilization of XIST RNA mediates initiation of X chromosome inactivation, *Cell* 91:99-107, 1997. Spencer R: Conjoined twins: theoretical embryologic basis, *Teratology* 45:591-602, 1992.

Spcnccr R: Rachipagus conjoined twins they really do occur, *Teratology* 52:346-356, 1995.

Splitt MP, Burn J, Goodship J: Defects in the determination of left-right asymmetry, *J Med Genet* 33:498-503, 1996.

Tarkowski AK, Wroblcwska J: Development of blastomeres of mouse eggs isolated at the 4- and 8-cell stage, *J Embryol Exp Morphol* 18:155-180, 1967.

Tesarik J *et al:* Early morphological signs of embryonic genome expression in human preimplantation development as revealed by quantitative electrón microscopy, *Dev Biol* 128:15-20, 1988.

Thie M, Fuchs P, Denker H-W: Epithelial cell polarity and embryo implantation in mammals, *IntJD revel Biol* 40:389-393, 1996.

Uchida IA: Twinning in spontaneous abortions and developmental abnormalities, *Issues Rev Teratol* 5:155-180, 1990.

Weitlauf HM: Biology of implantaron. En Knobil E, Neill J, eds.: *The physiology of reproduction,* Nueva York, 1988, Ravcn, págs. 231-262.

Wilding M: Calcium and cell cycle control in early embryos, *Zygote* 4:1-6, 1996.

Yokoyama T *et al:* Reversal of left right symmetry: a situs inversus mutation, *Science* 260:679-682, 1993.

Yost HJ: Vertébrate left-right development, *Cell* 82:689-692.

FORMACIÓN DE LAS CAPAS GERMINALES Y SUS DERIVADOS INICIALES

Conforme se va implantando en la pared uterina, el embrión sufre profundos cambios en su organización. Hasta el momento de la implantación, el blasto-cisto está compuesto por la masa celular interna, a partir de la cual surge el cuerpo del embrión propiamente dicho, y el trofoblasto externo, que representa el futuro tejido de conexión entre la madre y el embrión. Ambos componentes del blastocisto sirven como precursores de otros tejidos que aparecen en etapas posteriores del desarrollo. En el capítulo 3 se examinó cómo el citotrofoblasto da origen a una capa sincitial externa, el sincitiotrofoblasto, poco antes de anclarse en el tejido uterino (figura 3-17). No mucho tiempo después, la masa celular interna comienza también a dar origen a otros derivados tisulares. La subdivisión de la masa celular interna tiene como resultado un cuerpo embrionario que contiene las tres hojas o capas germinales primarias: el **ectodermo** (capa externa), el **mesodermo** (capa intermedia) y el **endodermo** (capa interna). El proceso por el cual se forman las capas germinales mediante desplazamientos celulares se denomina **gastrulación.**

Después de que se han formado las capas germinales, el mantenimiento progresivo del desarrollo embrionario depende de una serie de señales llamadas **inducciones embrionarias** que se intercambian entre las capas germinales u otros precursores de tejidos. En una interacción inductiva, un tejido (el **inductor)** actúa sobre otro **(inducido)** de manera que el curso del desarrollo de éste último es diferente de lo que habría sido en ausencia del inductor.

Las modificaciones en el embrión que pueden observarse al microscopio durante este período son reflejos tangibles de cambios profundos en la expresión genética y en las propiedades celulares de los embriones en la fase de implantación. En los últimos años la abundante información sobre el desarrollo inicial de las moscas *Drosophila* a nivel molecular se ha utilizado en los estudios relacionados con el desarrollo inicial de anfibios y mamíferos. Algunos de los principales hallazgos se presentan en este capítulo y en el siguiente.

ETAPA DEL EMBRIÓN BILAMINAR

Inmediatamente antes de que el embrión se implante en el endometrio al comienzo de la segunda semana empiezan a producirse cambios importantes en la masa celular interna así como en el trofoblasto. Conforme las células de la masa celular interna se reorganizan en una configuración epitelial, aparece una delgada capa de células ventral a la masa celular interna (figura 3-17). La capa superior principal de células se conoce como **epiblasto,** y la inferior se denomina **hipoblasto,** o **endodermo primitivo** (figura 4-1).

Todavía no se sabe cómo se forma el hipoblasto en los embriones humanos, pero la información proveniente de la embriología comparada sugiere que las células de esta capa surgen por **delaminación** (separación o esfacelo) a partir de la masa celular interna. El hipoblasto se considera como un **endodermo extraembrionario,** y en último término da lugar al revestimiento endodérmico del **saco vitelino** (figura 3-17). Después dé que el hipoblasto se ha convertido en una capa bien definida y el epiblasto ha adquirido una configuración epitelial, la antigua masa celular interna se transforma en un **disco bilaminar,** con el epiblasto en la superficie dorsal y el hipoblasto en la superficie ventral.

El epiblasto contiene las células que constituirán al embrión propiamente dicho, pero los tejidos extraembrionarios también surgen a partir de esta capa. La siguiente capa en aparecer después del hipoblasto es el **amnios,** una capa de ectodermo extraembrionario que encerrará a todo el embrión dentro de una cavidad llena de líquido denominada **cavidad amniótica** (capítulo 6). A causa de la escasez de especímenes, las primeras etapas de la formación del amnios y la cavidad amniótica todavía no se comprenden del todo. Los estudios en embriones de primates sugieren que primero surge una cavidad amniótica primordial mediante la **cavitación** (formación de un espacio interno) en el interior del epiblasto preepitelial; esta cavidad está cubierta por células derivadas de la masa celular interna (figura 4-2). De acuerdo con

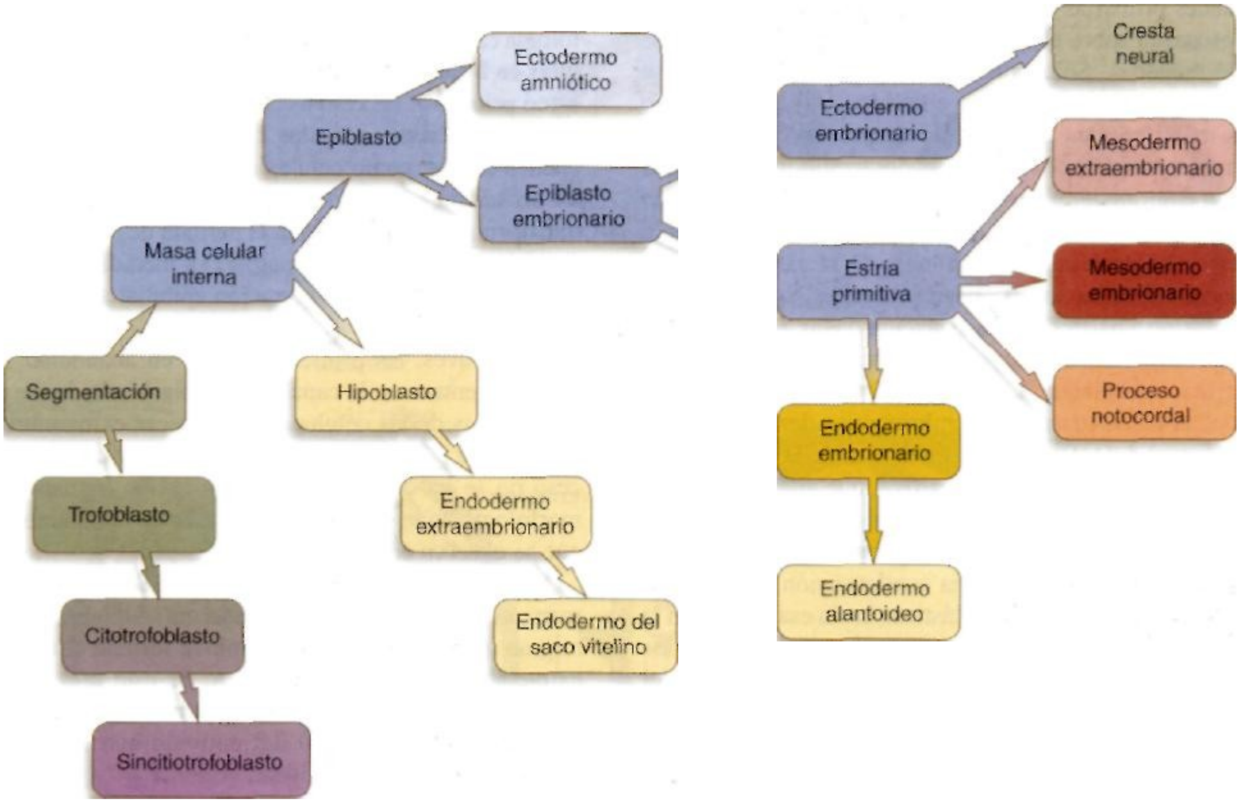

Ectodermo amniótico
Epiblasto
Epiblasto embrionario
Masa celular interna
Segmentación
Hipoblasto
Trofoblasto
Endodermo extraembrionario
Citotrofoblasto
Endodermo del saco vitelino
Sincitiotrofoblasto
Cresta neural
Ectodermo embrionario
Mesodermo extraembrionario
Estría primitiva
Mesodermo embrionario
Proceso notocordal
Endodermo embrionario
Endodermo alantoideo

Figura 4-1 Linajes celulares y tisulares del embrión de los mamíferos (los colores de las casillas se encuentran en todas las ilustraciones en que aparecen las capas germinales embrionarias y extraembrionarias).

algunos investigadores, el techo del amnios se abre entonces exponiendo la cavidad amniótica primordial al citotrofoblas-to situado por encima de ella. Poco después (unos ocho días después de la fecundación), el epitelio amniótico original vuelve a formar un techo sólido y continuo sobre la cavidad amniótica.

Mientras que el embrión aún está hundiéndose en el endometrio (unos nueve días después de la fecundación), algunas células del hipoblasto comienzan a extenderse y a tapizar toda la superficie interna del citotrofoblasto, con una capa continua de endodermo extraembrionario llamado endodermo parietal (figura 4-2). Cuando la extensión endodermica ha terminado, ha adquirido forma una vesícula llamada saco vitelino primario (figura 3-17 C). En este punto (unos diez días después de la fecundación), el complejo embrionario constituye un disco embrionario bilaminar que se localiza entre el saco vitelino primario en su superficie ventral y la cavidad amniótica en su superficie dorsal. Poco después de que se forma, el saco vitelino primario se constriñe formando un saco vitelino secundario y dejando atrás un remanente del saco vitelino primario (figuras 3-17 D y 4-2 E).

Unos doce días después de la fecundación, comienza a aparecer otro tejido extraembrionario, el mesodermo extraembrionario (figura 4-2). Las primeras células mesodérmicas extraembrionarias parecen surgir a partir de una transformación de las células endodérmicas parietales. Estas células más adelante se unen a las células mesodérmicas extraembrionarias que SeJian originado en la estría primitiva. El mesodermo extraembrionario se convierte en el tejido que sostiene al epitelio del amnios y al saco vitelino así como las vellosidades coriales, que surgen de los tejidos trofoblásticos (capítulo 6). El sostén que ofrece el mesodermo extraembrionario no sólo es mecánico sino también trófico, pues el mesodermo sirve como sustrato morfológico a través del cual los vasos sanguíneos abastecen de oxígeno y nutrientes a los diversos epitelios.

GASTRULACIÓN Y LAS TRES CAPAS GERMINALES DEL EMBRIÓN

Al final de la segunda semana el embrión consta de dos capas planas de células: el epiblasto y el hipoblasto. Cuando comienza la tercera semana de la gestación, el embrión entra en el período de gastrulación, durante el cual se establecen claramente las tres capas germinales embrionarias. La morfología de la gastrulación humana sigue el patrón que se ha observado en las aves. A causa de la gran cantidad de vitelo en los huevos de las aves, el embrión forma las capas germinales primarias como tres discos planos superpuestos que descansan sobre el vitelo en forma muy parecida a una pila de monedas. Sólo más tarde las capas germinales se pliegan para formar un cuerpo cilindrico. Aunque el huevo de los mamíferos en esencia está desprovisto de vitelo, el conservacionismo morfológico del desarrollo inicial todavía obliga al embrión humano a seguir un patrón de gastrulación similar al que se observa en los reptiles y las aves. Debido a la escasez de material, la morfología de la gastrulación en embriones humanos no se conoce en detalle. No obstante, la extrapolación a partir de la gastrulación de las aves y los mamíferos puede ofrecer un modelo aceptablemente válido de la gastrulación humana.

Todas la capas germinales embrionarias derivan del epiblasto (figura 4-1). La primera evidencia de la gastrulación es la formación de la **estría primitiva,** que aparece primero como un engrosamiento y después como una línea corta en la superficie dorsal del epiblasto (figura 4-3). El esbozo inicial de la estría primitiva es una condensación causada por la convergencia de células epiblásticas hacia esa área. Con la aparición de la estría primitiva, ya pueden identificarse los ejes anteroposterior (crancocaudal) e izquierdo derecho del embrión (figuras 4-4 y 4-5).

El conocimiento de la dinámica celular asociada a la estría primitiva facilita la comprensión de la morfología detallada de esta área. A medida que las células del epiblasto alcanzan la estría primitiva, cambian de forma y pasan a través de ella en su trayecto hacia la formación de nuevas capas de células por debajo del epiblasto (ventrales a éste), como se ve en la figura 4-4. El desplazamiento de células por la estría primitiva tiene como resultado la formación de un surco (el **surco primario** o **primitivo)** a lo largo de la línea media de ésta. En el extremo de la estría primitiva se encuentra un pequeño pero bien definido cúmulo de células llamada **nodulo primitivo** o **nodulo de Hensen*.** Esta estructura reviste enorme importancia en el desarrollo porque es el área a través de la cual las células epiblásticas en migración se dirigen para formar una estructura redondeada y cordonal de células mesenquimatosas denominada **notocorda** (la notocorda y sus funciones en el embrión precoz se discuten más adelante).

El movimiento de las células para pasar a través de la estría primitiva se acompaña de cambios profundos en su estructura y su organización (figura 4-6). Mientras que están en el epiblasto, las células tienen las propiedades de las células epiteliales típicas, con superficies apicales y básales bien definidas y se asocian con la lámina basal que subyace al epiblasto. Conforme entran en la estría primitiva, éstas células se alargan, pierden su lámina basal y adoptan una morfología característica que ha conducido a que se las llame **células en botella.** Cuando se liberan de la capa epiblástica del surco primitivo, las células en botella adoptan la morfología y las características de las células mesenquimatosas, que pueden migrar como células individuales si se les suministra un sustrato extracelular apropiado (figura 4-6). En esta transformación está incluida la pérdida de moléculas específicas de adhesión celular (pág. 72) a medida que las células pasan de tener una configuración epitelial a una mesenquimatosa.

En las aves, las primeras células en abandonar la línea primitiva entran en la capa del hipoblasto, de donde desplazan algunas de las células endodérmicas extraembrionarias para formar el **endodermo** embrionario definitivo. Este proceso no se ha confirmado en el embrión humano, pero la morfología de la gastrulación humana es comparable con la que se observa en las aves.

La característica más sobresaliente de la gastrulación humana es la formación del mesodermo. Algunas células que migran a través de la estría primitiva forman el mesodermo extraembrionario. Una gran parte de este mesodermo extraembrionario forma el **tallo corporal,** o de conexión, que comunica la parte caudal del embrión con los tejidos extraembrionarios que la rodean (figuras 4-7 y 6-1). El tallo corporal más adelante se convierte en el cordón umbilical.

Después de que la estría primitiva está bien establecida, la mayoría de las células que pasan por ella se extienden entre el epiblasto y el hipoblasto para formar el **mesodermo embrionario** (figura 4-4). Los estudios con trazadores han mostrado que las células que abandonan el nodulo y la estría primitiva en diferentes regiones craneocaudales están destinadas a formar tipos específicos y distantes de mesodermo. Por ejemplo, las células que pasan por el nodulo primitivo se convierten ya sea en notocorda o en mesodermo paraxial, mientras que aquellas que pasan por la estría primitiva forman mesodermo paraxial (pág. 92), el mesodermo de la placa lateral (pág. 96) o el mesodermo extraembrionario, de acuerdo con el nivel craneocaudal en el cual abandonan la estría primitiva (figura 4-4). Las transformaciones de la morfología y el comportamiento de las células que pasan por la estría primitiva se asocian con profundos cambios no sólo en las propiedades de adhesividad y en su organización interna, sino también en la forma en que se relacionan con el ambiente extracelular.

Desde el comienzo mismo de la gastrulación, las células del epiblasto producen **ácido hialurónico,** que entra en el espacio entre el epiblasto y el hipoblasto. El ácido hialurónico, un polímero que consta de subunidades repetidas de **ácido D-glucurónico y N-acetilglucosamina,** suele asociarse con la migración celular en los sistemas en desarrollo. La molécula tiene una enorme capacidad de fijar agua (hasta mil veces su propio volumen), y su función es evitar que las células del mesénquima se agreguen y adhieran durante las migraciones celulares. Aunque después de que

---

* Estrictamente hablando, el *nodulo de Hensen* es el nombre del nodulo primitivo en los embriones de las aves, pero en ocasiones también se usa este término en la bibliografía embriológica de los mamíferos. Esta formación es el equivalente estructural y funcional del labio dorsal del blastoporo de los anfibios.

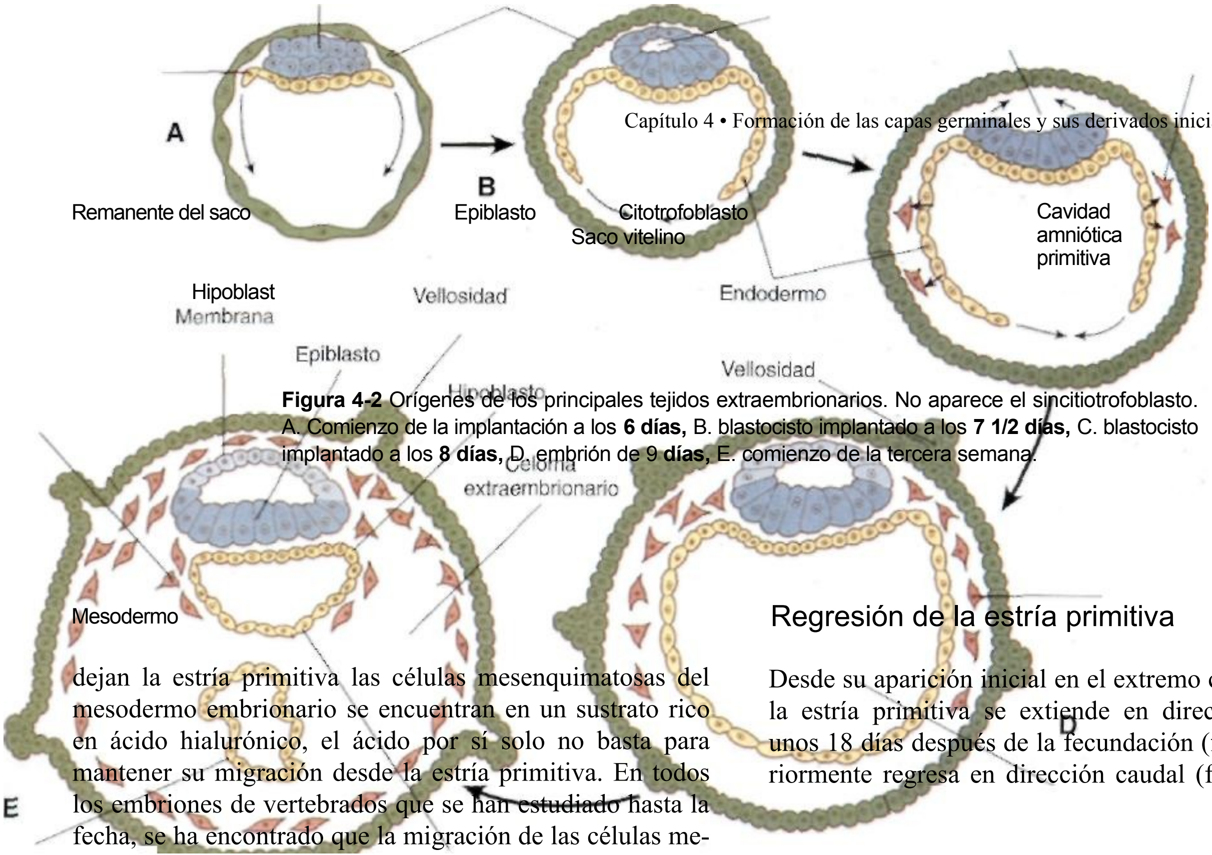

A
B
D
E
Remanente del saco
Epiblasto
Citotrofoblasto
Saco vitelino
Cavidad amniótica primitiva
Techo abierto de la
Mesodermo extraembrionario
cavidad amniótica
Hipoblast
Membrana
Vellosidad
Endodermo
Epiblasto
Hipoblasto
Vellosidad
Celoma extraembrionario
Mesodermo
Mesoderm
Saco

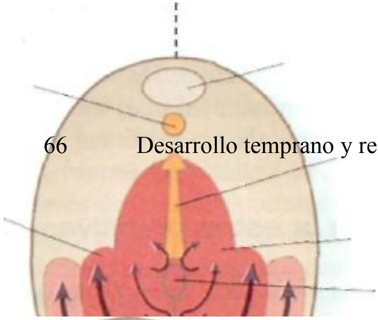
Figura 4-2 Orígenes de los principales tejidos extraembrionarios. No aparece el sincitiotrofoblasto. A. Comienzo de la implantación a los **6 días,** B. blastocisto implantado a los **7 1/2 días,** C. blastocisto implantado a los **8 días,** D. embrión de **9 días,** E. comienzo de la tercera semana.

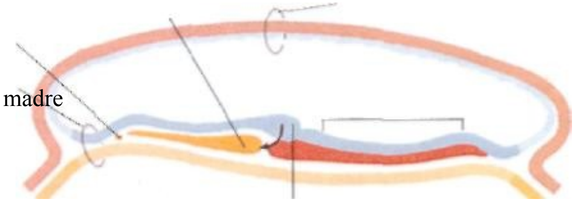
dejan la estría primitiva las células mesenquimatosas del mesodermo embrionario se encuentran en un sustrato rico en ácido hialurónico, el ácido por sí solo no basta para mantener su migración desde la estría primitiva. En todos los embriones de vertebrados que se han estudiado hasta la fecha, se ha encontrado que la migración de las células mesodérmicas más allá de la estría primitiva o la estructura equivalente depende de la presencia de **fibronectina** asociada con la lámina basal por debajo del epiblasto. El mesodermo embrionario en último término se extiende hacia los lados en la forma de una delgada hoja de células mesenquimatosas entre el epiblasto y el hipoblasto (figura 4-4). En el momento en que el mesodermo ha formado una discreta hoja en el embrión humano, la capa germinal superior (restos del antiguo epiblasto) se denomina **ectodermo,** y la capa germinal inferior, que ha desplazado al hipoblasto original, se llama **endodermo.** Esta terminología se usará en el resto del texto.

Regresión de la estría primitiva

Desde su aparición inicial en el extremo caudal del embrión, la estría primitiva se extiende en dirección craneal hasta unos 18 días después de la fecundación (figura 4-13). Posteriormente regresa en dirección caudal (figura 4-13), extendiendo la notocorda a su paso. Sus vestigios permanecen hasta la cuarta semana; tiempo durante el cual la formación del mesodermo continúa por medio de las células que migran desde el epiblasto a través del surco primitivo.

La estría primitiva normalmente desaparece sin dejar huella, pero en casos raros aparecen grandes tumores llamados **teratomas** en la región sacrococcígea (figura 1-2 A). Los teratomas suelen contener mezclas extrañas de muchos tipos diferentes de tejidos, como cartílago, músculo, grasa, pelo y tejido glandular. Por ello, se piensa que los teratomas sacrococcígeos tienen su origen en restos de la estría primitiva (que puede formar todas las capas germinales). También





Amnios
Tallo

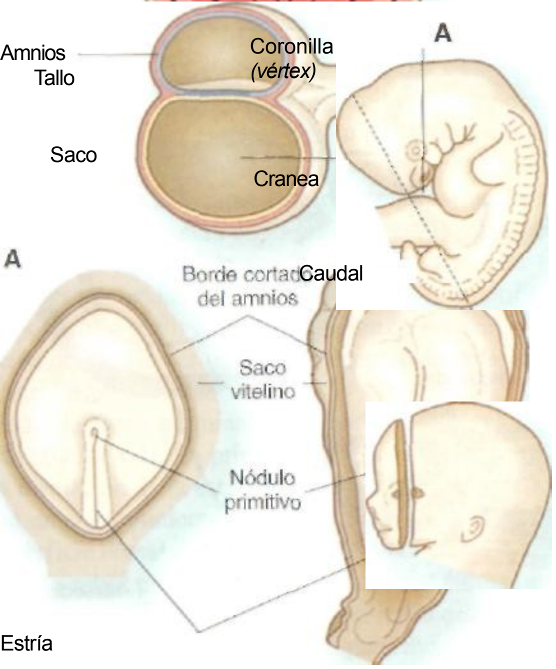
Coronilla
(vértex)

Rabadilla
(cóccix)

B

Saco

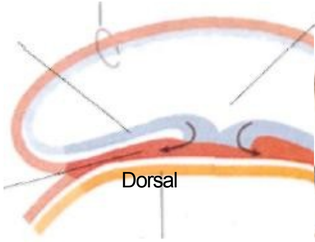
Cranea



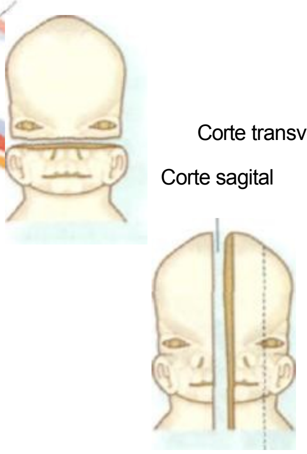
Caudal

Estría

B



Dorsal



Corte transversal

Corte sagital

Corte
parasagital
D

Corte frontal
(coronal)
C

Figura 4-3 Vistas dorsales de embriones humanos de 16 **días** (A) y de 18 **días** (B). *Arriba,* corte sagital de un embrión y sus membranas extraembrionarias durante la gastrulación inicial.

Figura 4-5 Diferentes planos, cortes y otros términos que se usan en las descripciones del material embrionario. A. Vista lateral de un embrión de 6 semanas. La línea punteada indica la longitud *(vertex-coccix)* coronilla-rabadilla (craneocaudal), una de las formas estándar de medir los embriones humanos. La longitud coronilla-rabadilla es la mayor distancia en línea recta entre el ápice de la cabeza y el extremo caudal del tronco. B a D. Cabezas de embriones de 8 semanas que ilustran los planos de corte más frecuentes.

Craneal

Lámina
procordal

Membrana
orofaríngea

Lámina

Procesonotocordal

Mesodermo
de la placa
lateral

Membrana

B

Notocorda

Endodermo
embrionario

Mesodermo
paraxial

Nodulo primitivo

Ectoderm

Figura 4-4 A. Vista dorsal de un embrión humano durante la gastrulación. Las flechas muestran la dirección de los desplazamientos celulares por el epiblasto hacia, a través y lejos de la estría primitiva como mesodermo recién formado. Los destinos dibujados de las células que han pasado a través de la línea primitiva se basan en estudios en embriones de ratón. B. Corte sagital a través del eje craneocaudal del mismo embrión. La flecha curva indica las células que pasan a través del nodulo primitivo hacia el interior de la notocorda. C. Corte transversal a nivel de la estría primitiva en A *{líneas punteadas).*

Mesodermo
extraembrionario

Surco
primitivo

Mesodermo
extraembrionario

Mesodermo
embrionario

Alantoides

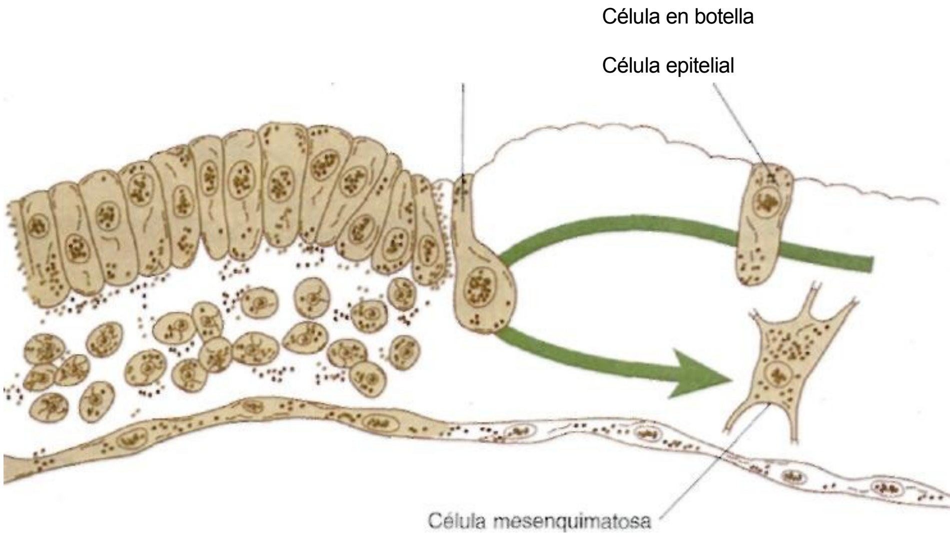


Figura 4-6 Cambios en la forma de una célula conforme migra a lo largo del epiblasto (epitelio), a través de la estría primitiva (célula en botella), y alejándose del surco como célula mesenquimatosa que se convertirá en parte de la capa germinal mesodérmica. La misma célula puede más tarde adoptar una configuración epitelial como parte de un somita.

se encuentran teratomas en las gónadas y el mediastino. Se piensa que estos tumores se originan a partir de las células germinales.

Notocorda y lámina procordal

La notocorda -estructura que es la base que da el nombre *Chordata* al phylum al cual pertenecen todos los vertebrados- es un cordón celular que corre a lo largo del eje longitudinal del embrión inmediatamente ventral al sistema nervioso central. Aunque desde los puntos de vista filogenético y ontogenético la notocorda sirve como soporte longitudinal primario del cuerpo, también desempeña un papel crucial como centro primario de una serie de procesos (inducciones) que transforman células embrionarias no especializadas en tejidos y órganos definitivos. En especial, las señales inductivas procedentes de la notocorda 1) estimulan la conversión del ectodermo superficial suprayacente en tejido neural, 2) especifican la identidad de ciertas células (placa del suelo), dentro del sistema nervioso inicial, 3) transforman ciertas células mesodérmicas de los somitas en cuerpos vertebrales y 4) favorecen las primeras fases del desarrollo del páncreas dorsal.

La notocorda surge de la proyección de una población de células epiblásticas a través del nodulo primitivo formando un agregado celular cilindrico denominado **proceso noto-cordal** (figura 4-4). En los mamíferos, poco después de la proyección, las células del proceso notocordal se extienden y fusionan con el endodermo embrionario (figura 4-7 B), de lo cual resulta la formación de un **canal neurentérico** transitorio que conecta la cavidad amniótica con el saco viteli-no. Posteriormente, las células de la notocorda se separan del techo endodérmico del saco vitelino y forman la notocorda definitiva, un cordón sólido de células localizado en la estría media entre el ectodermo y el endodermo embrionarios (figura 4-7 C).

Hacia el extremo craneal de la notocorda se encuentra una pequeña región en la cual el ectodermo y el endodermo embrionarios se adosan sin que haya mesodermo entre ellos. Esta estructura, que se denomina **membrana orofa-ríngea** (figura 4-4>, marca el lugar de la futura cavidad oral. Entre la punta craneal del proceso notocordal y la membrana orofaríngea hay una pequeña aglomeración de células mesodérmica en estrecha aposición con el endodermo, que se llama la **lámina procordal** (figura 4-4). Esta lámina procordal emite señales moleculares que son fundamentales para estimular la formación del cerebro anterior (pág. 69).

INDUCCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO

Inducción neural

La relación inductiva entre la notocorda **(cordamesodermo)** y el ectodermo suprayacente en la génesis del sistema nervioso se reconoció a comienzos del siglo XX. Aunque los primeros experimentos se hicieron en anfibios, otros experimentos similares realizados en vertebrados superiores han demostrado que los elementos esenciales de la **inducción neural (o primaria)** son los mismos en todos los vertebrados.

Los experimentos de deleciones y trasplantes en anfibios dieron la pauta para la comprensión actual de la inducción neural {*véanse* los capítulos 5 y 10 para más detalles sobre la formación del sistema nervioso). En ausencia del cordamesodermo que se desplaza desde el labio dorsal del blastoporo

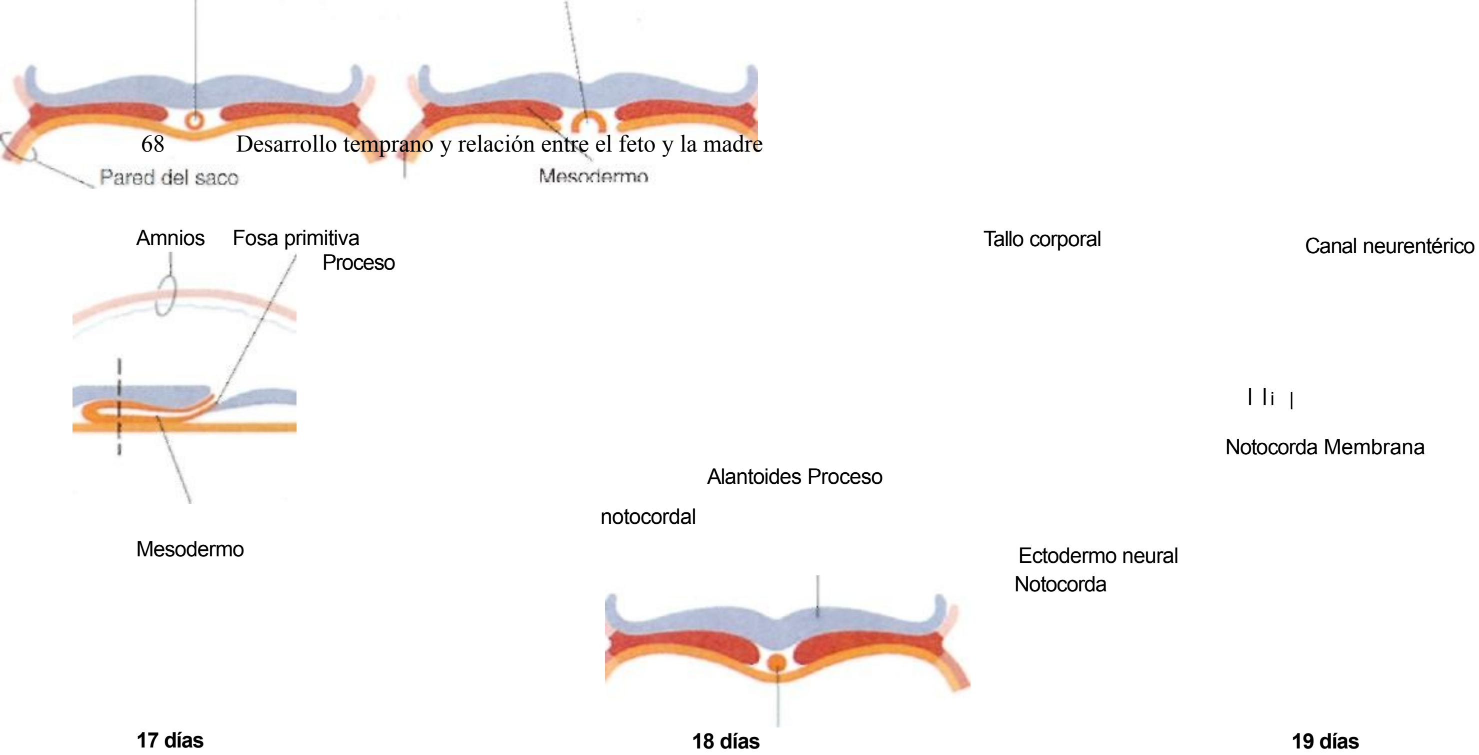


Figura 4-7 Etapas posteriores en la formación de la notocorda. *Arriba,* cortes sagitales. *Abajo,* cortes transversales a nivel de la línea vertical de la figura superior. En la fila superior, el extremo craneal se encuentra a la izquierda. La función del canal neurentérico aún se desconoce.

(el equivalente del nodulo primitivo en los anfibios), el sistema nervioso, que está representado al comienzo por una lámina engrosada de células ectodérmicas transformadas situadas a lo largo de la estría media dorsal del embrión, no se forma a partir del ectodermo dorsal. Por otra parte, si el labio dorsal del blastoporo se injerta por debajo del ectodermo de la región ventral de otro huésped, se forman un segundo sistema nervioso y un segundo eje corporal en el área del injerto (figura 4-8). El labio dorsal se ha denominado **organizador** por su capacidad para estimular la formación de un eje corporal secundario. Las investigaciones posteriores han demostrado que las interacciones que tienen lugar en la región del labio dorsal de los anfibios son mucho más complejas que una simple inducción entre el cordamesodermo y el ectodermo.

Los experimentos como el descrito también se han realizado en embriones de aves y de mamíferos (figura 4-8); resulta claro que el nodulo primitivo y el proceso notocordal de las aves y los mamíferos son homólogos en su función al labio dorsal y al cordamesodermo de los anfibios. Esto significa que en los vertebrados superiores el nodulo primitivo y el proceso notocordal actúan como inductor neural, y el ectodermo suprayacente es el tejido que responde (inducido). Esta relación fundamental se estableció hace más de cincuenta años. Desde ese momento, los embriólogos han dedicado enormes esfuerzos de investigación a tratar de identificar la naturaleza de la señal inductiva que pasa del cordamesodermo al ectodermo.

Los primeros intentos dirigidos a descubrir la naturaleza del estímulo inductor se caracterizaron por un enorme optimismo. Desde el decenio de 1950, diversos laboratorios habían propuesto que moléculas tan diferentes como proteínas y esteroides eran el estímulo inductor. Poco después se descubrió que una variedad aún mayor de estímulos, como iones inorgánicos o tejidos muertos, podían suscitar la inducción neural. Con tal plétora de posibles inductores, la atención se volvió hacia las propiedades del tejido que responde (el ectodermo dorsal) y las formas en que podría reaccionar, a través de una vía final común, al estímulo inductor. La búsqueda de las moléculas inductoras neurales y de su modo de acción ha sido ardua y frustrante, pues en el camino se han encontrado muchos callejones sin salida y giros equivocados.

Varios laboratorios encontraron que el ectodermo aislado podía responder *in vitro* a los estímulos inductores y transformarse en tejido neural. Una técnica muy útil para estudiar la inducción *in vitro* implicó separar el tejido diana del tejido inductor mediante un filtro con poros que permitían el paso de moléculas pero no de células. Esta técnica se ha usado en el análisis de varios de los sistemas inductores de los mamíferos.

Diversas manipulaciones experimentales han mostrado con claridad que la inducción neural no es un proceso simple de todo o nada. En vez de ello, existe una considerable especificidad regional (por ejemplo, ciertos inductores artificiales estimulan la formación de estructuras neurales más

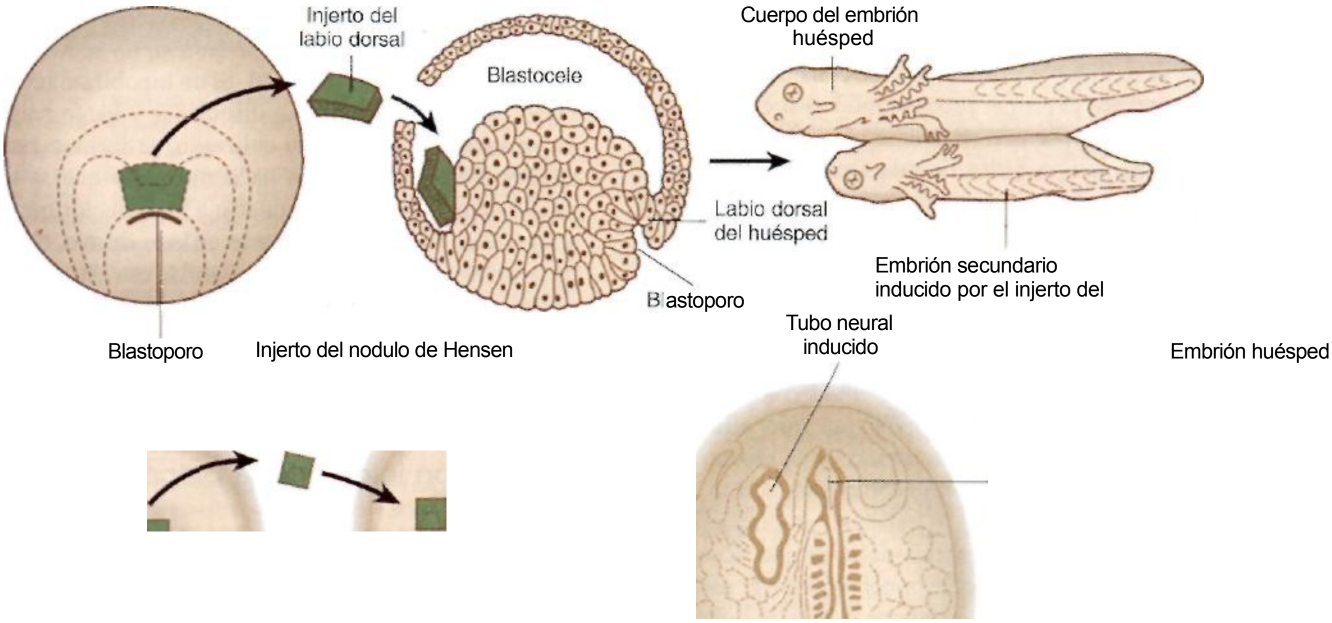


Figura 4-8 Primeros experimentos en que se demostró la inducción neural. *Arriba,* el injerto del labio dorsal del blastoporo en un embrión de salamandra induce la formación de un segundo embrión. *Abajo,* el injerto del nodulo de Hensen procedente de un embrión de pollo en otro induce la formación de un tubo neural secundario (las figuras de *arriba* están basadas en los trabajos de Spemann H: *Embryonic development and induction,* Nueva York, 1938, Hafner; las de *abajo,* se basan en los estudios de Waddington C: *J Exp Biol* 10:38-46, 1933).

anteriores, en tanto que otros estimulan la formación de estructuras más posteriores). En los embriones de anfibios, el cordamesodermo anterior tiene propiedades inductoras diferentes del cordamesodermo posterior.

Investigaciones recientes han identificado moléculas específicas que provocan la inducción neural. En las aves y en los mamíferos, dos moléculas de señales, la **nogina y** la **cordina,** producidas por la notocorda, son los agentes inductores. Primero se pensó que estas dos moléculas estimulaban directamente a las células no diferenciadas del ectodermo dorsal para que formaran tejido neural, pero investigaciones posteriores en anfibios han demostrado que estos inductores actúan bloqueando la acción de un inhibidor, la **proteína morfogenética ósea-4 (BMP-4),** en el ectodermo dorsal (figura 4-10). En ausencia de la actividad de la BMP-4, el ectodermo dorsal forma por defecto tejido neural. Este grupo de interacciones moleculares obliga a las células ectodérmicas que están sobre la notocorda a convertirse en tejido neural, pero éste es sólo el primer paso en la formación del sistema nervioso. Un segundo paso importante es la regionalización del sistema nervioso central.

La **regionalización** se refiere a la subdivisión del sistema nervioso central en amplias regiones craneocaudales. Como ya se indicó, los primeros experimentos mostraron que ciertos inductores causaban la formación de estructuras neurales más craneales y otros, más caudales. Hoy se sabe que a través de las acciones de la nogina y de la cor-dina solas, se forman más estructuras neurales craneales. No obstante, si se añade a la mezcla el **factor de crecimiento de fibroblastos,** se forman principalmente estructuras neurales caudales (cerebro posterior). *In vivo,* un factor aún sin identificar segregado por el mesodermo recién formado ejerce un efecto caudalizante sobre el ectodermo neural. Una de las funciones recientemente descubiertas de la lámina procordal es especificar la formación de la región del cerebro anterior. La lámina procordal por sí sola no puede inducir al ectodermo dorsal a que se convierta en tejido neural, pero una vez que la inducción neural realizada por la nogina y la cordina se ha producido, la lámina procordal desempeña un papel importante en la regionalización del cerebro anterior del sistema nervioso central.

Inducción mesodérmica

Cuando se describió por primera vez, se consideró que la inducción neural era el primer proceso inductivo que tiene lugar en el embrión y por ello se la llamó *inducción primaria.* La experimentación posterior llevada a cabo sobre todo en anfibios ha demostrado que otras inducciones importantes suceden antes que la inducción neural. La mejor conocida de ellas es la inducción del mesodermo en la blástula del anfibio. El mesodermo normalmente surge a partir de un anillo de células localizado alrededor de la región ecuatorial de la blástula (figura 4-9). Si se aisla el ectodermo localizado en el techo del blastocele, sigue siendo ectodermo general y produce niveles normales de proteínas de **queratina,** que son moléculas específicas de ectodermo. Si el mismo trozo del ectodermo se pone en aposición con el endodermo, se diferencia en mesodermo, según lo indica su producción de a **actina,** una molécula característica del músculo. Recientemente, se ha logrado comprender mucho mejor la naturaleza de la inducción del mesodermo por ciertas proteínas específicas **-activina, nogina** y **Vgl** (tabla 5-2)- que son efectores de la inducción mesodérmica.

Aunque casi toda la investigación actual sobre la inducción en embriones jóvenes se está realizando en anfibios, muchos de los principios allí adquiridos pueden transferirse a los embriones de los vertebrados superiores. Si en un ave se aisla el epiblasto inicial y se cultiva, no se forman la notocorda ni el mesodermo axial. Si un hipoblasto intacto o incluso células del hipoblasto disociadas y luego rcagregadas se yuxtaponen al epiblasto cultivado, se forman estructuras axiales. Otro experimento ha demostrado que si se añade medio de cultivo tisular expuesto a un inductor mesodérmico (células XTC) a un epiblasto aislado de ave, el resultado es la inducción del epiblasto a formar estructuras mesodérmicas axiales. La activina sola puede inducir estructuras axiales en el epiblasto de las aves. Existen razones fundadas para creer que estos resultados también se aplican a los embriones de los mamíferos (cuadros 4-1 y 4-2).

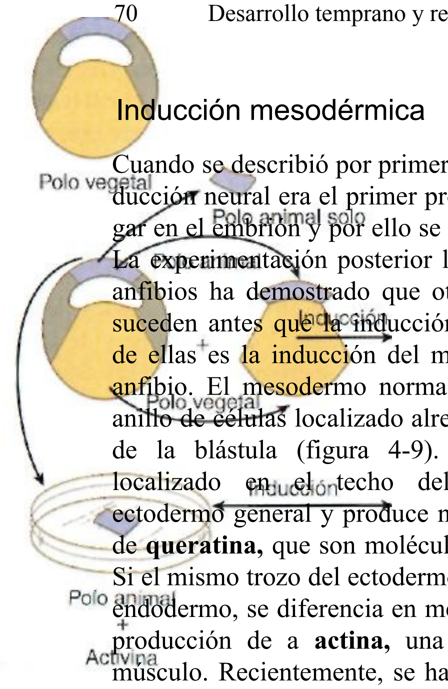


Figura 4-9 Experimentos que ilustran la inducción del mesodermo en la blástula de anfibio. El polo animal es la región de células pobres en vitelo que se corresponden con el futuro extremo rostral del embrión de anfibio. El polo vegetal es la región de células ricas en vitelo que se corresponde con la futura región caudal del embrión de anfibio.

Formación inicial de la placa neural

La primera respuesta morfológica evidente del embrión a la inducción neural es la transformación del ectodermo dorsal que reviste al proceso notocordal en una zona alargada de células de epitelio engrosado llamado **placa neural** (figura 4-13).

Con la formación de la placa neural, la capa germinal del ectodermo se subdivide en dos linajes de desarrollo: neural y no neural. Este ejemplo ilustra varios conceptos fundamentales del desarrollo: restricción, determinación y diferenciación. El cigoto y los blastómeros que resultan del primer par de divisiones de segmentación son **totipotenciales** (es decir, tienen capacidad de formar cualquier célula del organismo). A medida que el desarrollo avanza, se toman ciertas decisiones que restringen las opciones del desarrollo de las células (figura 4-14). Por ejemplo, en una etapa inicial de la segmentación, algunas células quedan confinadas a la línea trofoblástica extraembrionaria y ya no pueden participar en la formación del embrión como tal. En el punto de decisión en el cual las células quedan confinadas a convertirse en trofoblasto, se ha producido un suceso de **restricción.** Cuando una célula o un grupo de células ha pasado por su último punto de decisión (por ejemplo, la transición del citotrofoblasto a sincitiotrofoblasto), su destino queda sellado y se dice que están **determinadas.** Se entiende que estos términos, acuñados en los primeros días de la embriología experimental, reflejan actualmente las limitaciones en la expresión genética conforme los linajes celulares siguen el curso normal de su desarrollo. Los pocos casos en los cuales el curso de las células o los tejidos se desvía mucho de su desarrollo normal -fenómeno llamado **metaplasia-** son de considerable interés para los patólogos y para los estudiosos del control de la expresión genética.

La restricción y la determinación significan la limitación progresiva de las capacidades del desarrollo en el embrión. La **diferenciación** describe la expresión morfológica o funcional real de la porción del genoma que permanece disponible para una célula o un grupo de células definidas. La diferenciación suele connotar el curso de la especialización fenotípica de las células. Un ejemplo de diferenciación se

Cuadro 4-1 Aspectos moleculares de la gastrulacion

Aunque muchos decenios de investigación han contribuido a que actualmente se comprendan de manera razonable los aspectos celulares de la gastrulacion y la formación de las capas germinales en las aves y los mamíferos, el conocimiento de las bases moleculares de estos sucesos se basa casi en su totalidad en la investigación realizada desde 1990. Aunque hasta ahora sólo se han establecido los rudimentos de la base molecular del desarrollo inicial, es evidente que la biología molecular y la morfología deben ligarse para que haya una real comprensión del desarrollo embriológico. En el capítulo 5 se presenta una introducción general sobre las principales familias de moléculas que en la actualidad se sabe que controlan muchos aspectos del desarrollo. En la figura 4-10 se resumen algunos de los genes cuya expresión es muy importante para que se realice el desarrollo inicial de los mamíferos. Los productos de estos genes (o de sus variantes) se han identificado durante la gastrulacion en todas las clases de vertebrados, lo cual indica su importancia.

El nodulo primitivo, que es el punto focal de los primeros sucesos del desarrollo, es el lugar de expresión de varios genes importantes (figura 4-10). Algunos influyen principalmente en el desarrollo de la parte craneal del cuerpo, otros actúan sobre las estructuras caudales y otros más ejercen sus efectos a lo largo de todo el eje del cuerpo.

El ***HNF-3B*** (factor nuclear hepático) no sólo es importante para la formación del mismo nodulo, sino que es vital para el establecimiento de las estructuras de la línea media craneales al nodulo. Este factor HNF-36 se requiere para iniciar la función de la notocorda. En su ausencia, dejan de formarse no sólo la notocorda sino también la placa del suelo del tubo neurai (capítulo 10). Por otra parte, el endoder-mo, la línea primitiva y el mesodermo intermedio sí se forman.

La acción molecular exacta del *goosecoide* todavía no se conoce bien, pero este gen se expresa de forma prominente en la región organizadora (nodo) de todos los vertebrados estudiados. Si se expresa en una localización ectópica, estimula la formación de un eje corporal secundario. En época más reciente, la expresión del *goosecoide* también se ha asociado con la lámina procordal.

El **Lim-1** es un gen homeobox (capítulo 5) que se expresa en el nodulo primitivo y más tarde en la lámina procordal. La proteína Lim-1 es un regulador esencial de la actividad de la organización de la cabeza. Los ratones mutantes que no poseen el Lim-1 se desarrollan sin cabeza (figura 4-11). Específicamente, carecen de las estructuras anteriores al rombómero 3 (figura 5-12). La expresión de este gen en el mesodermo procordal sugiere que esta estructura es importante en la estimulación de la formación del cerebro anterior y las estructuras craneales, en tanto que la notocorda desempeña un papel crucial en la estimulación de la formación de las partes más posteriores del cerebro y la médula espinal.

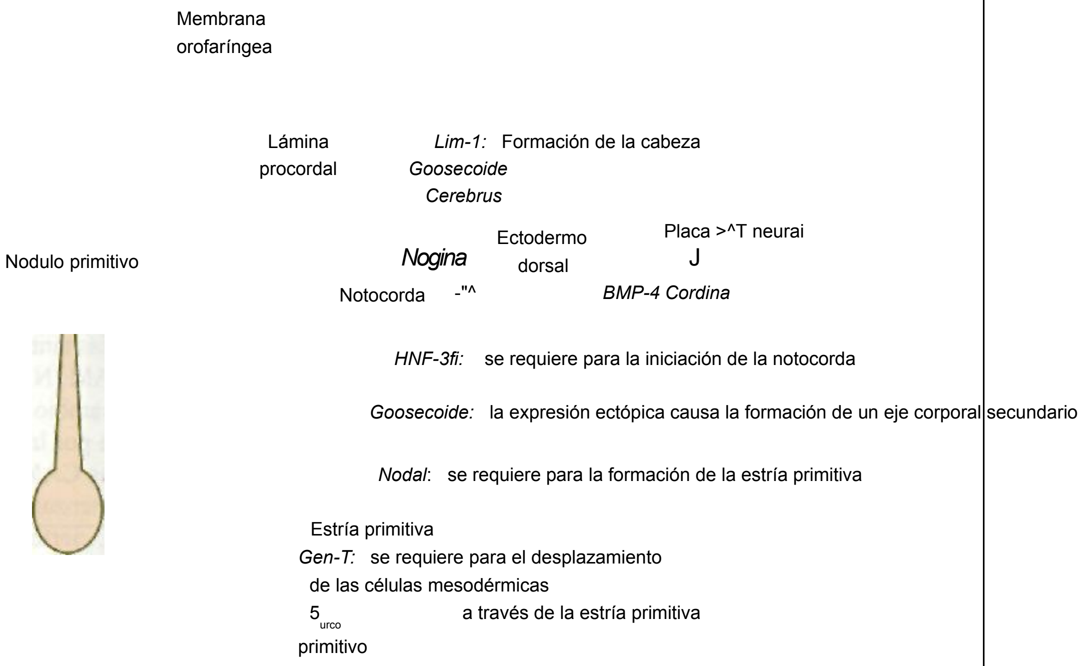
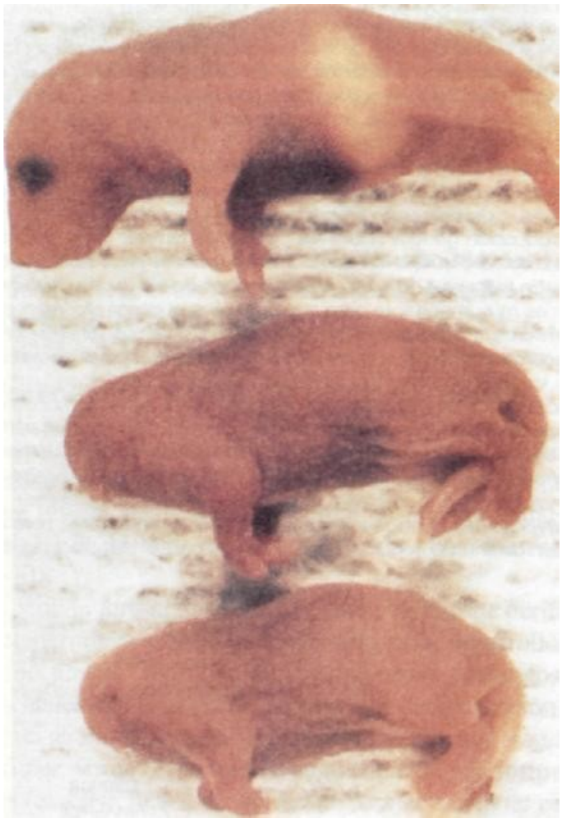

Membrana orofaríngea
Lámina procordal
Lim-1: Formación de la cabeza
Goosecoide
Cerebrus
Ectodermo dorsal
Placa >^T neurai
J
Nodulo primitivo
Nogina
Notocorda -"^
BMP-4 Cordina
HNF-3fi: se requiere para la iniciación de la notocorda
Goosecoide: la expresión ectópica causa la formación de un eje corporal secundario
Nodal: se requiere para la formación de la estría primitiva
Estría primitiva
Gen-T: se requiere para el desplazamiento de las células mesodérmicas a través de la estría primitiva
5urco primitivo

Figura 4-10 Resumen de los principales genes que intervienen en la gastrulacion y en la inducción neurai. Los nombres de los genes específicos *{cursiva)* aparecen al lado de las estructuras en las cuales se expresan.

Continúa

Cuadro 4-1 Aspectos moleculares de la gastrulación *{cor*



La expresión del gen- *T*parece ser activada por productos de los genes HNF-36 y *goosecoide*. En mutantes T **(braquiuria),** la noto-corda comienza a formarse gracias a la actividad del HNF-36, pero no logra el desarrollo completo. Los estudios hechos en mutantes T han demostrado que la actividad del gen-7 es necesaria para los desplazamientos normales de las futuras células mesodérmicas a través de la estría primitiva durante la gastrulación. En los ratones mutantes braquiuros (de cola corta), las células mesodérmicas se agrupan en una estría primitiva deficientemente formada y los embriones muestran una elongación defectuosa del eje corporal (incluida la cola corta) posterior a los cuartos traseros. Las mutaciones del gen-T pueden ser responsables de ciertos defectos corporales caudales graves en los seres humanos.

El gen ***nodal,*** miembro de la familia TGF-B de los genes de los factores de crecimiento (tabla 5-2) , se expresa en todo el epiblasto antes de la gastrulación, pero su actividad se concentra en el nodulo primitivo durante la gastrulación. A semejanza del gen-T, los efectos del nodal se observan más en las regiones caudales que en las craneales del embrión. En el mutante que carece del nodal la estría primitiva no se forma y el embrión es deficiente en mesodermo.

Dos proteínas que tienen una estrecha asociación con la región organizadora y la inducción neural son el ***Sonic hedgehog*** (Shh) **y** la **nogina.** Ambas son moléculas segregadas que no son miembros de grandes superfamilias de genes de factores de crecimiento conocidas. La nogina, que ha sido la más estudiada en los anfibios, tiene la capacidad de convertir trozos aislados de ectodermo indiferen-ciado en neurectodermo y es una excelente candidata para ser el principal agente inductor neural. También se sabe que en los anfibios la nogina influye sobre el proceso más incipiente de la inducción me-sodérmica. El Shh es una molécula poderosa que ejerce gran influencia sobre varios sistemas en desarrollo (tabla 5-3).

Figura 4-11 Ratones acéfalos recién nacidos y un ratón normal. Los ratones acéfalos tienen un mutante nulo del gen *Lim-* 7 (tomado de Shawlot W, Behringer RR: *Nature* 374:425-430, 1994).

produce en la espermatogénesis, cuando las espermatogenias, unas células de apariencia relativamente ordinaria, se transforman en los muy especializados espermatozoides.

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN CELULAR

A comienzos del siglo XX, los investigadores determinaron que las suspensiones de células de un mismo tipo tienen una fuerte tendencia a agregarse. Si se mezclan juntos diferentes tipos de células embrionarias, lo característico es que se ordenen de acuerdo con el tipo de tejido del cual proceden. Sus patrones de ordenamiento incluso dan claves sobre sus propiedades y su comportamiento en el organismo maduro. Por ejemplo, si se mezclan células de ectodermo y mesodermo embrionarios, se reúnen en un agregado que tiene una capa superficial de células ectodérmicas que rodean a un agregado central de células mesodérmicas.

Las investigaciones actuales han comenzado a encontrar una base molecular para muchos de los fenómenos de agregación y ordenamiento celular descritos por los primeros embriólogos. Se han caracterizado varias familias de **moléculas de adhesión celular (CAM).** Las CAM se han estudiado ampliamente en relación con los primeros sucesos del desarrollo. En los embriones de aves previos a la gastrulación, las células tanto del epiblasto como del hipoblasto contienen dos CAM (N-CAM y L-CAM) en sus superficies. Se produce un cambio importante cuando las células del epiblasto migran por la estría primitiva; ellas pierden la expresión de ambas CAM durante la fase migratoria y mientras que están comenzando a formar un mesodermo organizado. Más adelante, ciertos derivados de las células mesodérmicas vuelven a expresar las CAM. En general, cuando un tipo celular epitelial se transforma en una célula mesenquimatosa, se pierden sus CAM de superficie.

La expresión de las CAM es un excelente indicador de la inducción primaria en el embrión joven. Antes de la inducción, el epiblasto expresa tanto la N-CAM como la L-CAM (también llamada *E-cadheriná).* Después de la inducción primaria del sistema nervioso, las células de la placa neural conservan la N-CAM pero pierden la expresión de la L-CAM. Por el contrario, en el ectodermo no neural, se pierde la expresión de la N-CAM pero se conserva la de la L-CAM.

Algunas de las CAM requieren de Ca^{++} para funcionar, en tanto que otras son independientes del Ca^{++}. La N-CAM, una CAM independiente del Ca^{++}, se une directamente con otras moléculas de N-CAM de las células vecinas del mis-

Cuadro 4-2 Base molecular de la asimetría izquierda-derecha

En la discusión de los gemelos unidos en el capítulo 3 se mencionó la regla de Bateson para la asimetría de la imagen en espejo (pág. 53). La inversión de la asimetría normal izquierda-derecha del cuerpo, llamada el *situs inversus,* aparece aproximadamente en uno de cada diez mil individuos nacidos de emParazos únicos (figura 3-16). Aunque a menudo *situs inversus* sólo se diagnostica relativamente tarde en la vida cuando una exploración clínica cuidadosa lo detecta, en el síndrome de Kartagener, se asocia con síntomas respiratorios (sinusitis paranasal y bronquiectasias) que pueden atribuirse a la ausencia de los brazos de dineína en los cilios (cilios inmóviles). Sólo recientemente ha comenzado a aclararse la base para la asimetría normal del cuerpo (por ejemplo, el corazón y el estómago a la izquierda, el hígado a la derecha). Con el descubrimiento de una mutación recesiva que produce constantemente *situs inversus* en ratones (gen *viscerus inversus),* se ha establecido una base genética para la asimetría normal del cuerpo. Hace poco se demostró que el gen asociado con los síntomas respiratorios del síndrome de Kartagener *(dineína-izquierda-derecha)* muta junto con el gen *inversus viscerus* en los ratones. Esto explicaría la conexión entre los síntomas respiratorios y el *situs inversus* pero, más importante aún, hay indicios de que la dineína, que actúa como motor ¡ntracelular, puede estar directamente implicada en el mecanismo celular de la asimetría.

En época aún más reciente, ha venido a descubrirse una base molecular para la asimetría morfológica del cuerpo. La investigación en los embriones de pollo ha demostrado una secuencia de expresión asimétrica de varias moléculas importantes desde el punto del vista del desarrollo en la región del nodulo de Hensen (figura 4-12). La ac-tivina, un poderoso inductor del mesodermo en el sapo y un estimulador de la formación de la estría primitiva en el pollo, junto con un receptor para la actívina (cAct-Rlla) se expresan de manera asimétrica en el lado derecho de la estría primitiva y del nodulo de Hensen. Esto inhibe la expresión del Shh en el lado derecho. Si no hay actividad de actívina en el lado izquierdo, el Shh sigue expresándose en el lado izquierdo del nodulo de Hensen y el Shh estimula la expresión de un gen similar al nodal en la misma área. La proteína **nodal,** un factor de crecimiento, puede entonces estimular la proliferación asimétrica de las células del mesodermo en el lado izquierdo por medio de mecanismos aún desconocidos, lo que lleva al crecimiento asimétrico y a que se doble el tubo cardíaco y a una rotación asimétrica del cuerpo como un todo.

Lado izquierdo ' Lado derecho

Shh

18h

Actívina

28 **h**

Shh

Nodal

Receptores de actívina

Morfología asimétrica

55 **h**

Figura 4-12 Base molecular

mo tipo (figura 4-15). La N-CAM es inusual porque tiene una alta concentración de grupos de **ácido siálico de carga negativa** en el componente de carbohidrato de la molécula, y las formas embrionarias de N-CAM tienen tres veces más ácido siálico que la forma adulta de la molécula.

RESUMEN

- Justo antes de la implantación, la masa celular interna se reorganiza en forma de epitelio (epiblasto) y una segunda capa (el hipoblasto) comienza a formarse debajo de ella. En el epiblasto se forma la cavidad amniótica por cavitación, las células del hipoblasto que crecen más rápido dan lugar a la capa de revestimiento endodérmico del saco vitelino. El mesodermo extraem-brionario parece formarse en virtud de la transformación inicial de células endodérmicas parietales y de células que migran a través de la estría primaria.

Durante la gastrulación, se forma la estría primitiva en el epiblasto en el extremo caudal del embrión bilaminar. Las células que migran a través de la estría primitiva forman el mesodermo y el endodermo, y el epiblasto restante se convierte en el ecto-dermo.

El nodulo primitivo, localizado en el extremo craneal de la estría primitiva, es la fuente de las células que darán lugar a la no-tocorda. También funciona como el organizador o inductor primario del futuro sistema nervioso.

admitida actualmente para explicar la asimetría corporal, basada en estudios en el embrión de pollo. En una etapa incipiente *(lamba)*, la shh se expresa en ambos lados del embrión, pero más tarde una molécula parecida a la adivina al lado derecho la suprime al lado derecho, lo cual conduce a una cascada de expresión asimétrica de genes en el lado izquierdo.

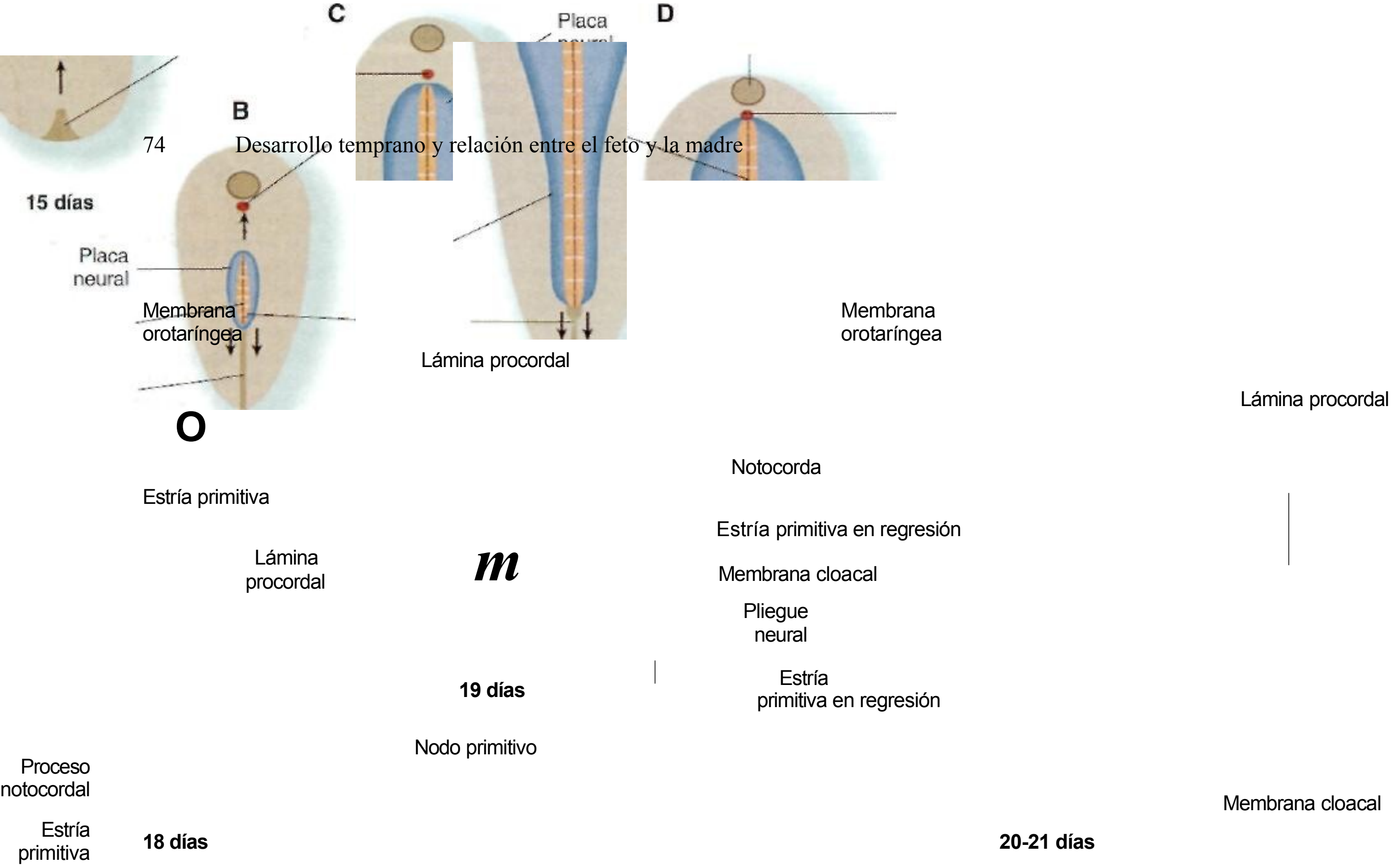

C
Placa neural
D
B
15 días
Placa neural
Membrana orotaríngea
Lámina procordal
Membrana orotaríngea
Lámina procordal
O
Notocorda
Estría primitiva
Estría primitiva en regresión
Lámina procordal
m
Membrana cloacal
Pliegue neural
19 días
Estría primitiva en regresión
Nodo primitivo
Proceso notocordal
Membrana cloacal
Estría primitiva
18 días
20-21 días

Figura 4-13 Relaciones entre la placa neural y la estría primitiva. A. **Día 15, B. día 18,** C. **día 19,** D. **días 20 a 21.**

Conforme pasan por la estría primitiva, las futuras células mesodérmicas del epiblasto cambian de morfología; dejan de ser células epiteliales del epiblasto para convertirse en células en botella y después en células de mesénquima. Las células del mesodermo extraembrionario forman el tallo corporal. La migración de las células mesenquimatosas durante la gastrulación se ve facilitada por las moléculas de la matriz extracelular como el ácido hialurónico y la fibronectina. Al final de la tercera semana después de la fecundación, la estría primitiva comienza a regresar en dirección caudal. Normalmente la estría primitiva desaparece, pero en ocasiones se forman teratomas sacrococcígeos en el área de la regresión. Los elementos esenciales de la inducción neural son los mismos en todos los vertebrados. En los mamíferos, el nodulo primitivo y el proceso notocordal actúan como inductores primarios del sistema nervioso. La inducción mesodérmica sucede aún antes que la inducción neural. Los factores de crecimiento como el Vgl y la activina son los agentes efectivos de la inducción mesodérmica. El hipoblasto determina el origen y la orientación de la estría primitiva.

Se sabe que varios genes, expresados en el nodulo primitivo, controlan diversos sucesos iniciales del desarrollo, como la formación de la notocorda y la estría primitiva y la formación del mesodermo. Algunos, como el *Lim-1,* controlan la organización de las estructuras craneales, en tanto que otros, como el *gen-T,* controlan el desarrollo de las regiones caudales del cuerpo. La expresión asimétrica de ciertos genes (por ejemplo, el *sonic hedgehog)* alrededor del nodulo dirige el desarrollo asimétrico normal de los órganos como el corazón, el hígado y el estómago.

Los blastómeros iniciales son totipotenciales. A medida que avanza el desarrollo, las células pasan por puntos de restricción que limitan su diferenciación. Cuando se fija el destino de una célula, se dice que ésta ha sido determinada. La *diferenciación* se refiere a la expresión real de la porción del genoma que queda disponible para una determinada célula, y el término diferenciación implica el curso de la especialización fenotípica de la célula.

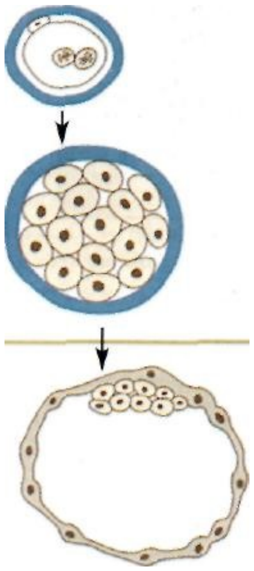
CASO CLÍNICO

A un varón de 35 años de edad con antecedente de infecciones respiratorias se le encuentra una dextrocardia en un examen habitual de rayos X. El examen físico más a fondo y los estudios de imagen revelan que tiene un *situs inversus* completo. También ha estado acudiendo a otra consulta externa por un problema clínico completamente diferente, pero que se relaciona con los mismos defectos subyacentes.

¿Cuál es la consulta más probable a la que acude este paciente?

A. Urología
B. Dermatología
C. Infertilidad
D. Ortopedia
E. Oncología

Potencialidad de las células



Células totipotenciales

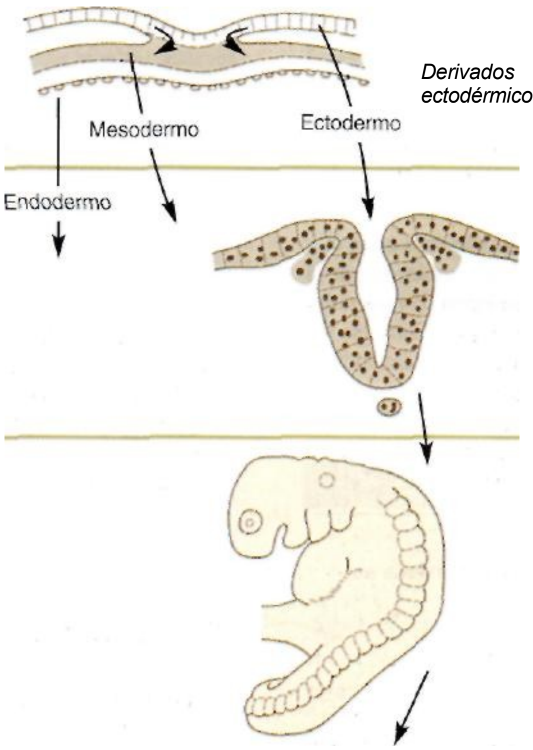
Sólo la masa celular interna puede formar al embrión propiamente dicho

Cigoto

Segmentación

Determinación interna-externa

Gastrulación
Formación de las capas germinales
- Ectodermo
- Mesodermo
- Endodermo



Derivados ectodérmicos

Cerebro
Médula espinal
Nervios periféricos
Células pigmentarias
Oído interno
Retina

Iris
Cristalino
Córnea
Glándulas de la piel
Cabello
Epidermis

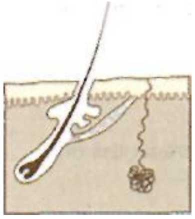
Potencialidad ectodérmica remanente
Oído interno
Cristalino
Córnea
Glándulas de la
Cabello
Epidermis

Neurulación (inducción neural)
Sistema nervioso central
Cresta neural

Inducciones secundarias
Oído interno Cristalino

Potencialidad ectodérmica remanente
Córnea
Glándulas de la piel
Cabello
Epidermis

Otras inducciones
Comea
Glándulas de la piel
Cabello



Potencialidad ectodérmica remanente
Epidermis

Figura 4-14 Restricción durante el desarrollo embrionario. Los rótulos de la derecha ilustran la restricción progresiva del potencial de desarrollo (potencia prospectiva) de las células que están en la línea que conduce a la formación de la epidermis. A la izquierda están los sucesos del desarrollo que delimitan grupos de células que dan lugar a la epidermis.

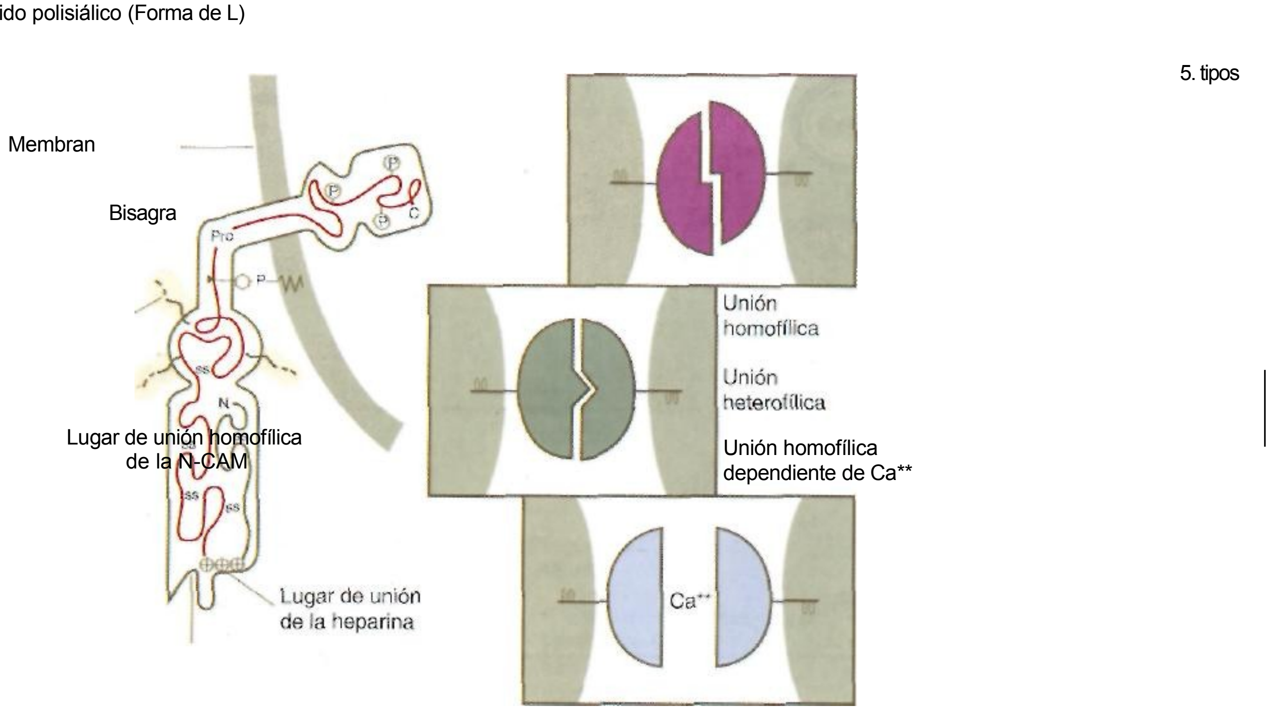

Ácido polisiálico (Forma de L)
5. tipos
Membran
Bisagra
Pro
P
C
P
N
ss
Lugar de unión homofílica de la N-CAM
Lugar de unión de la heparina
Unión homofílica
Unión heterofílica
Unión homofílica dependiente de Ca**
Ca++

Figura 4-15 A. Estructura de la molécula de adhesión celular neuronal (N-CAM), de adhesión intercelular. *P:* fosfato, *Pro:* prolina, ss: disulfuro.

Las células embrionarias del mismo tipo se adhieren entre sí y vuelven a hacerlo cuando se las separa. La base molecular de la agregación y la adherencia celular es la presencia de moléculas de adhesión celular (CAM) sobre sus superficies. Entre las varias familias de moléculas de adhesión, algunas son dependientes del Ca^{++} y otras son independientes del Ca^{+}~.

PREGUNTAS DE REPASO

1. El principal inductor de la inducción neural primaria es:
   A. El hipoblasto
   B. La estría primitiva
   C. El mesodermo extraembrionario
   D. El proceso notocordal
   E. El ectodermo embrionario
2. ¿Cuál de los siguientes tejidos surge a partir de las células que pasan por la estría primitiva?
   A. Endodermo embrionario
   B. Hipoblasto
   C. Citotrofoblasto
   D. Saco vitelino primario
   E. Amnios
3. ¿Las células de qué capa germinal no están presentes en la membrana orofaríngea?
   A. Ectodermo
   B. Mesodermo
   C. Endodermo
   D. Todas están presentes
4. La lámina procordal desempeña un papel importante en la regionalización de:
   A. La notocorda
   B. El cerebro anterior
   C. El mesodermo embrionario
   D. El nodulo primitivo
   E. El cerebro posterior

¿La braquiuria, una deficiencia en los tejidos caudales del cuerpo, es causada por una mutación de qué gen?
A. *Lim-1*
B. *Nogina*
C. T
D. *Sonic hedgehog*
E. *Adivina*

¿Cuál capa del embrión bilaminar (de dos capas) da lugar a todo el tejido embrionario propiamente dicho? ¿Qué importancia tiene el nodulo primitivo en el desarrollo embrionario?

¿La migración de las células mesodérmicas a partir de la estría primitiva es facilitada por la presencia de qué moléculas de la matriz extracelular?

¿Qué moléculas pueden dar lugar a la inducción mesodér-mica en un embrión joven?

10 ¿En qué etapa de la historia vital de muchas células se pierden las moléculas de adhesión celular?

REFERENCIAS

Boncinelli E, Mallamaci A: Homeobox genes in vertébrate gastrulation, *Curr Opin Genet Devel* 5:619-627, 1995.

Edelman GM: Cell adhesión molecuics in the regulation of animal form and tissue pattern, *Annu Rev Cell Biol* 2:81-116, 1986.

Enders AC: Trophoblastic differentiation during the transition from trophoblastic píate to lacunar stage of implantation in the rhesus monkey and human, *Am JAnat* 186:85-98, 1989.

Enders AC, King BF: Formation and differentiation of extraembryonic mesoderm in the rhesus monkey, *Am JAnat* 181:327- 340, 1988.

Foley AC, Storey KG, Stern CD: The prechordal región lacks neural inducing ability, but can confer anterior character to more posterior neuroepithelium, *Development* 124:2983-2996, 1997.

Fujinaga M: Development of sidedness of asymmetric body structures in vertebrates, *Int JDevel Biol* 41:153-186, 1997.

Hemmati-Brivanlou A, Melton D: Vertébrate embryonic cells will be-come nerve cells unless told otherwise, *Cell* 88:13-17, 1997.

Herrmann BG, ed.: The brachyury gene, *Semin Devel Biol* 6:381-435, 1995.

Kavka Al, Green JBA: Tales of tails: brachyury and the T-box genes, *Biochem Biophys Acta* 1333:F73-F84, 1997.

Lemaire L, Kessel M: Gastrulation and homeobox genes in chick embryos, *Mech Devel* 67:3-16, 1997.

Levin M *et al: A* molecular pathway determining left-right asymmetry in chick embryogenesis, *Cell* 82:803-814, 1995.

Luckett WP: The development of primordial and definitive amniotic cavities in early rhesus monkey and human embryos, *Am J Anat '* 144:149-168, 1975.

Luckett WP: Origin and differentiation of the yolk sac and extraembryonic mesoderm in presomitc human and rhesus monkey embryos, *Am JAnat* 152:59-98, 1978.

Melloy PG *et al:* No turning, a mouse mutation causing left-right and axial patterning defeets, *Devel Biol* 193:77-89, 1998.

Mitrani E, Shimoni Y: Induction by soluble factors of organized axial structures in chick epiblasts, *Science* 247:1092-1094,1990.

Mitrani E *et al.:* Activin can induce the formation of axial structures and is expressed in the hypoblast of the chick, *Cell* 63:495-501, 1990.

Muhr J, lessell TM, Edlund TI: Assignment of early caudal identity to
neural píate cells by a signal from caudal paraxial mesoderm, *Neuron* 19:487-502,1997. Pera EM, Kessel M:
Patterning of the chick forebrain anlage by the
prechordal píate, *Development* 124:4153-
4162,1997. Shawlot W, Behringer RR:
Requirement for *LirnA* in head organizer
function, *Nature* 374:425-430,1994.

Spemann H: *Embryonic development and induction,* Nueva York,
1938, Hafner. Spemann H, Mangold H:
Ueber Induktion von Embryonenanlagcn
duren Implantation ortfremder
Organisatoren, *Arch Microskop*
Anat Entw-Mech 100:599-638, 1924. Sulik
K *et ai:* Morphogcnesis of the murine node and notochordal
píate, *Devel Dynam* 201:260-278, 1994.
Supp DM *et ai:* Mutation of an axoncmal dynein affeets left-right
asymmetry in inversus viscerum mice,
Nature 389:963-966,1997. Takeichi M: The cadherins cell-cell adhesión molecules controlling
animal morphogenesis, *Development*
102:639-655,1988. Tam PL, Williams EA,
Chan WY: Gastrulation in the mouse embryo
ultrastructural and molecular aspeets of
germ layer morphogcnesis
Microscop Res Tech 26:301-328,1993.

Townes PL, Holtfreter J: Directed movements and selective adhesión
of embryonic amphibian cells, *JExp Zool*
128:53-120,1955. Weinstein DC *et al:* The
winged-helix transcription factor *HNF3b* is
required for notochord development in the
mouse embryo, *Cell*
78:575-588, 1994. Zhou X *et al.:* Nodal is
a novel TGF-beta-like gene expressed in the
mouse node during gastrulation, *Nature*
361:543-547,1993.

5

ESTABLECIMIENTO DEL PLAN CORPORAL BÁSICO DEL EMBRIÓN

Después de terminada la gastrulación, el embrión propiamente dicho es de un disco plano trilaminar que contiene las capas germinales ectodermo, mesoder-mo y endodermo. Su eje cefalocaudal está definido por la localización de la estría primitiva. A causa del patrón de migración celular a través de la estría primitiva y de la regresión de la estría hacia el extremo caudal del embrión, se establece un notable **gradiente de diferenciación cráneocaudal.** Este gradiente es marcado inicialmente por la formación de la notocorda y más adelante por la aparición de la placa neural, que proviene de la inducción primaria del ectodermo dorsal por la notocorda.

Durante la tercera semana, a pesar de la apariencia morfológica relativamente carente de rasgos del embrión posgastrulación, hay evidencias de que durante este período, e incluso antes, el plan básico del cuerpo se está estableciendo mediante la expresión de un patrón de genes específicos. Una de las primeras manifestaciones morfológicas de este patrón es la segmentación regular que se hace evidente a lo largo del eje craneocaudal del embrión. Este plan segmentario, que es una característica dominante de todos los embriones jóvenes, se hace menos evidente conforme avanza el desarrollo. No obstante, incluso en el adulto la organización regular de las vértebras, las costillas y los nervios raquídeos persiste como un recuerdo de pasado filogenético y ontogenético segmentado del ser humano. Sólo recientemente los embriólogos han comenzado a entender los controles celulares y moleculares que subyacen en el proceso de la segmentación.

Otro cambio crucial para la comprensión de la organización fundamental del plan corporal es el plegamiento lateral del embrión joven, que así pasa de ser una estructura confor- similares a un hojaldre (las capas germinales embrionarias primarias) a una estructura cilindrica, con el ectodermo en el exterior, el endodermo en el interior y el mesodermo entre los dos anteriores. La base celular para el plegamiento lateral todavía es mejor descrita que comprendida.

Este capítulo se centra en el establecimiento del plan global del cuerpo. Además, describe la aparición de los primordios de los principales sistemas orgánicos a partir de las capas germinales primarias indiferenciadas (figura 5-32).

BASE MOLECULAR DE LA ORGANIZACIÓN DEL PLAN DEL CUERPO DE LOS VERTEBRADOS

Desde 1990 la aplicación de nuevas técnicas en biología molecular ha revolucionado la comprensión de los mecanismos tanto del desarrollo embrionario normal como del anormal. No es posible tener una comprensión actual del desarrollo embrionario sin integrar los aspectos moleculares y morfológicos fundamentales de la embriología. Esta sección sirve como introducción general sobre las familias más importantes de moléculas que se sabe que dirigen el desarrollo embrionario. Dado que casi cada semana se está informando acerca de nuevos genes activos en el desarrollo, el enfoque usado en este texto es presentar ejemplos importantes que ilustren los correlatos moleculares o el control de los sistemas en desarrollo, en vez de pretender dar una explicación totalizante en modo alguno.

Uno de los hallazgos más importantes del último decenio es el mantenimiento y la conservación de los genes que guían el desarrollo, Los estudios de secuenciación han demostrado muy pocos cambios en las bases de los nucleóti-dos de muchos genes reguladores desde el punto de vista del desarrollo, que están representados en especies que van desde los gusanos hasta la *Drosophila,* y hasta los seres humanos. A causa de este conservacionismo filogenético, ha sido posible identificar en los mamíferos zonas homologas de los s*ejo£& da Vos» ojia s& sata^t Vos estudio?, genéticos, que tienen importantes funciones en el desarrollo de las especies (cuadro 5-1). También es cada vez más claro que el mismo gen puede tener diferentes funciones en distintas fases del desarrollo y en órganos distintos. Tanto antes como después del nacimiento, pueden expresarse genes específicos en pro-

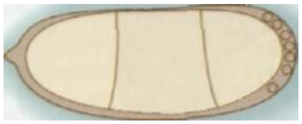
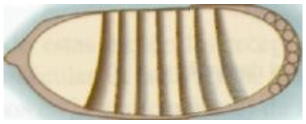
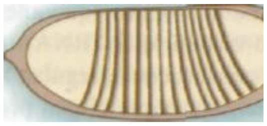
Cuadro 5-1 Genética del desarrollo precoz de la *Drosophila*

A pesar del descubrimiento y la caracterización de muchos genes importantes para el desarrollo de los mamíferos, el marco fundamental para entender la base molecular del desarrollo embrionario todavía se basa en gran medida en los estudios de la genética del desarrollo de la *Drosophila.* Sin embargo, aunque las etapas precoces del desarrollo humano se realizan bajo un control genético menos rígido que el de la *Drosophila,* una exposición de los aspectos fundamentales del desarrollo inicial de la *Drosophila* crea el escenario para una comprensión más profunda de la embriogénesis molecular de los mamíferos.

El desarrollo embrionario de la *Drosophila* se encuentra bajo un estrecho control genético. En las primeras etapas los ejes dorsoventral y anteroposterior del embrión se establecen en virtud de las acciones de baterías de genes efectores maternos (figura 5-1). Una vez que se han establecido estos parámetros amplios, el embrión de forma oval pasa por una serie secuencial de tres pasos que redundan en la segmentación de todo el embrión a lo largo del eje anteroposterior. El primer paso de la segmentación, bajo el control de los que se denominan genes comunicantes *(gap genes),* subdivide al embrión en amplios dominios regionales. Los mutantes con pérdida de función de estos genes ocasionan la pérdida de la estructura, o comunicaciones, de varios segmentos de diferente amplitud en el patrón corporal. En el segundo paso, un grupo de genes pares *(pair-rule-genes)* intervienen en la formación de siete pares de bandas a lo largo del eje cráneo-caudal del embrión. El tercer nivel del proceso de segmentación está controlado por los genes de polaridad de segmentos, que funcionan en el nivel de los segmentos individuales e intervienen en su organización anteroposterior*.

El proceso de segmentación tiene como resultado una distribución regular de subdivisiones a lo largo del eje anteroposterior del embrión joven de la *Drosophila,* pero ninguno de los controles del desarrollo an-

Jerarquía genética	**Funciones**	**Genes representativos**	**Efectos de la mutación**
Genes efectores **maternos**	Establecen gradientes entre los polos anterior y posterior del huevo	Bicoide *Swallow* Oskar Caudal Torso Tr	onco

Grandes alteraciones en la	organización anteropo	ste	rior
Genes de  **segmentación** Genes comunicantes	Definen regiones amplias en el huevo	*Empty spiracles* *Hunchback* *Krüpel* *Knirps* *Tailless*	Pérdida de segmentos adyacentes en una gran zona del cuerpo
Genes  pares	Definen siete segmentos	*Hairy* *Even skipped* *Runt* *Fushi tarazu* *Odd paireó* *Odd skipped* *Paired*	Pérdida parcial de un patrón de segmentos intercalados
Genes de polaridad de segmentos 	Definen catorce segmentos	*EngrailedGooseberryHedgehogPatchedWingless*	Los segmentos se remplazan por su imagen especular

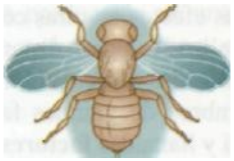
Genes  **homeóticos**	Determinan características regionales	Complejo antennapedia Complejo bitórax	Estructuras inapropiadas para un nivel segmentario dado

Figura 5-1 Secuencia de control genético del desarrollo inicial en la *Drosophila*. Dentro de cada nivel de control genético se presentan genes representativos.

Continúa

Cuadro 5-1 Genética del desarrollo precoz de la *Drosophila [continuación]*

tes mencionados imparte características específicas o regionales a los segmentos recién formados. Esta función está relegada a dos conjuntos de genes **homeóticos** situados en el complejo antennapedia y en el complejo *bitórax*. Los genes específicos de estos dos complejos determinan el carácter morfogenético de los segmentos corporales, como los segmentos que portan las antenas, las alas o las patas. Desde hace mucho tiempo se sabe que las mutaciones de los genes homeóticos producen grandes malformaciones en los insectos, como pares adicionales de alas o patas en lugar de antenas (de aquí el término **antennapedia).**

---

* En la *Drosophila* cada banda (segmento) se subdivide en mitades anterior y posterior. La mitad posterior de un segmento y la mitad anterior del siguiente reciben el nombre colectivo de parasegmento. Los aspectos genéticos y del desarrollo de los parasegmentos de los insectos se encuentran fuera del alcance de este texto, pero más adelante en este capítulo, cuando se discuta la formación de la columna vertebral, se presentará un juego similar de divisiones de los segmentos corporales básicos en los embriones de los vertebrados.

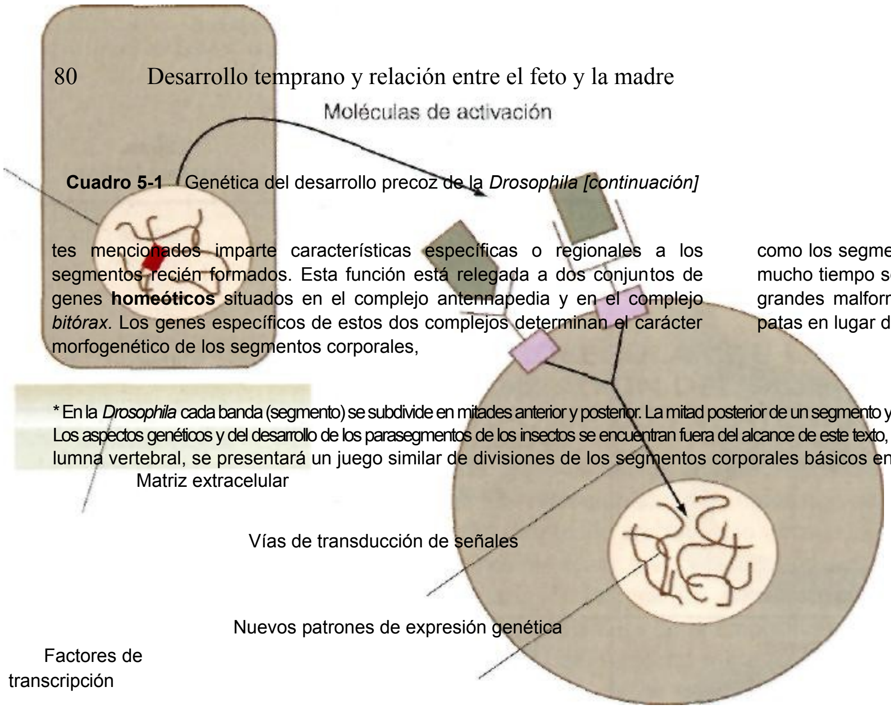

Moléculas de activación
Matriz extracelular
Vías de transducción de señales
Nuevos patrones de expresión genética
Factores de transcripción
Receptores transmembranosos

Figura 5-2 Representación esquemática de los tipos de moléculas importantes para el desarrollo y sus lugares de acción.

cesos normales y anormales. Uno de los temas actuales en la investigación del cáncer es el papel que tienen formas imitantes de genes importantes desde el punto de vista del desarrollo (por ejemplo, los protoncogenes), tienen en la conversión de las células normales en células tumorales.

Procesos moleculares fundamentales en el desarrollo

Desde el punto de vista funcional, muchas de las moléculas importantes que guían el desarrollo embrionario pueden agruparse en un número relativamente pequeño de categorías; algunas de ellas permanecen dentro de las células que las producen y actúan como **factores de transcripción** (figura 5-2). Los factores de transcripción son proteínas poseedoras de dominios que se fijan al ácido desoxirribonucleico (DNA) de las regiones promotoras o intensificadoras de genes específicos. También poseen un dominio que interactúa con la polimerasa II del ácido ribonucleico (RNA) u otros factores de transcripción y, en consecuencia, regulan la cantidad de ácido ribonucleico mensajero que el gen produce. Otras moléculas actúan como **moléculas de activación (señales)** intercelulares. Tales moléculas salen de las células que las producen y ejercen sus efectos en otras células, que pueden ser vecinas o estar localizadas a gran distancia de las células productoras de las moléculas de activación. Muchas de estas moléculas son miembros de grandes familias de proteínas relacionadas entre sí y llamadas **factores de crecimiento.** Para ejercer su efecto, las moléculas de activación suelen unirse a **moléculas receptoras** que a menudo son proteínas de transmembranas que sobresalen a través de la membrana plasmática de las células a las que están ligadas.

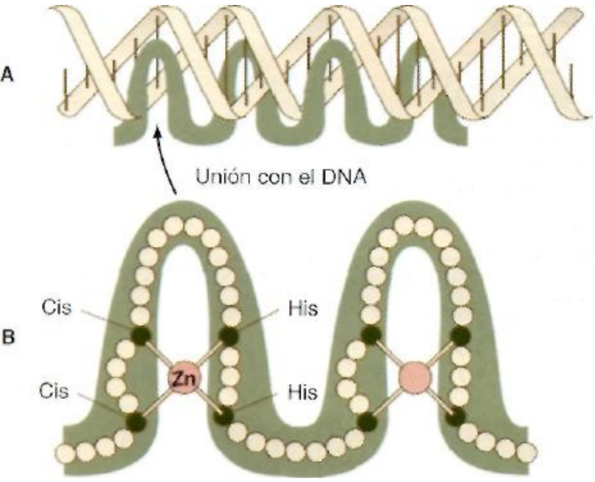

A
Unión con el DNA
B
Cis
Cis
His
His
Zn

Figura 5-3 A. Unión al DNA de una proteína *zinc finger,* B. estructura de una secuencia de unión *zinc finger-DNA.*

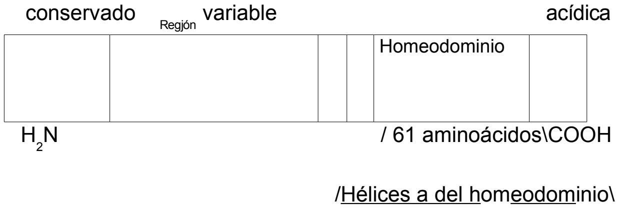

Amino terminal
Región de bisagra
Cola
conservado
Región variable
acídica
Homeodominio
H_2N
61 aminoácidos
COOH
Hélices a del homeodominio
Hélice de unión al DNA

Figura 5-4 Estructura de una proteína típica de un homeodominio.

Tabla 5-1 Tipos de factores específicos de transcripción mencionados en el texto

Tipo de factor	Ejemplos
Básico hélice-asa-hélice *(helix-loop-helix)*	Factores reguladores miogénicos
Zinc finger	WT-1, Krox-20, factores de transcripción de fijación de esteroides
Homeodominio	Hox
POU	Pit-1, Oct-1, Oct-2
Paired box	Pax-19
Winged helix	Factor nuclear-3 del hepatocito

Cuando estas moléculas receptoras forman complejos con las moléculas de activación, desencadenan una cascada de sucesos en la vía (corriente) de la **transducción de señales** que transmite la señal al núcleo de la célula diana. Esta señal influye sobre la naturaleza de los productos genéticos producidos por esta célula y a menudo en el futuro desarrollo de la célula. En la última década, se han identificado muchas nuevas moléculas importantes para el desarrollo y se han descrito sus patrones de expresión durante el desarrollo. Se están haciendo grandes esfuerzos tendentes a aclarar las cascadas moleculares que controlan los procesos del desarrollo (por ejemplo, los acontecimientos moleculares que estimulan la producción de una molécula importante para el desarrollo y el mecanismo por el cual esa molécula a su vez ejerce un efecto desencadenante sobre otros procesos sintéticos).

Factores de transcripción

Muchas familias de moléculas actúan como factores de transcripción. Algunos de ellos son generales y se encuentran en prácticamente todas las células de un organismo. Otros factores de transcripción son específicos para ciertos tipos de células y etapas del desarrollo. Por lo general, los **factores de transcripción** específicos (tabla 5-1) son muy importantes en la iniciación de los patrones de expresión genética que redundan en cambios esenciales para el desarrollo.

Una clase de factores de transcripción es la **proteína básica hélice-asa-hélice** ***(helix-loop-helix)*** que contiene una corta sección de aminoácidos en los cuales dos hélices a están separadas por un asa de aminoácidos. Esta región, con una región básica adyacente, permite que la proteína reguladora se fije a secuencias específicas de DNA. Las regiones básicas de estas proteínas fijan el DNA, y el dominio hélice-asa-hélice interviene en la homodimerización o la heterodimerización. Esta configuración es común a varios de los factores de transcripción que regulan la miogénesis (figura 8-27).

Otra familia de factores de transcripción es la de las **proteínas zinc finger.** En estas proteínas, unas unidades de cistina e histidina localizadas con regularidad se unen mediante iones de cinc que hacen que la cadena polipeptídica se doble para formar estructuras digitiformes (figura 5-3). Estos "dedos" pueden insertarse en regiones específicas de la hélice del DNA.

Uno de los tipos más importantes de factores de transcripción está representado por las **proteínas de homeodominio.** Estas, contienen un **homeodominio** muy conservado de 61 aminoácidos, que es un tipo de región hélicc-asa-hélice (figura 5-4). Los 183 nucleótidos que codifican al homeodominio reciben el nombre colectivo de *homeobox.* Las regiones de *homeobox* fueron descubiertas en los genes homeóticos de los complejos *antennapedici* y *bitórax* de la *Drosophila* (figura 5-1), de aquí su nombre. Esta designación puede ser confusa para los estudiantes porque, desde su descripción inicial, se han encontrado *homeobox* en otros genes relacionados de forma más distante fuera del grupo de genes homeóticos.

El complejo *antennapedia/bitórax* de la *Drosophila* consta de ocho genes que contienen *homeobox* localizados en dos regiones en un cromosoma. Los ratones y los seres humanos

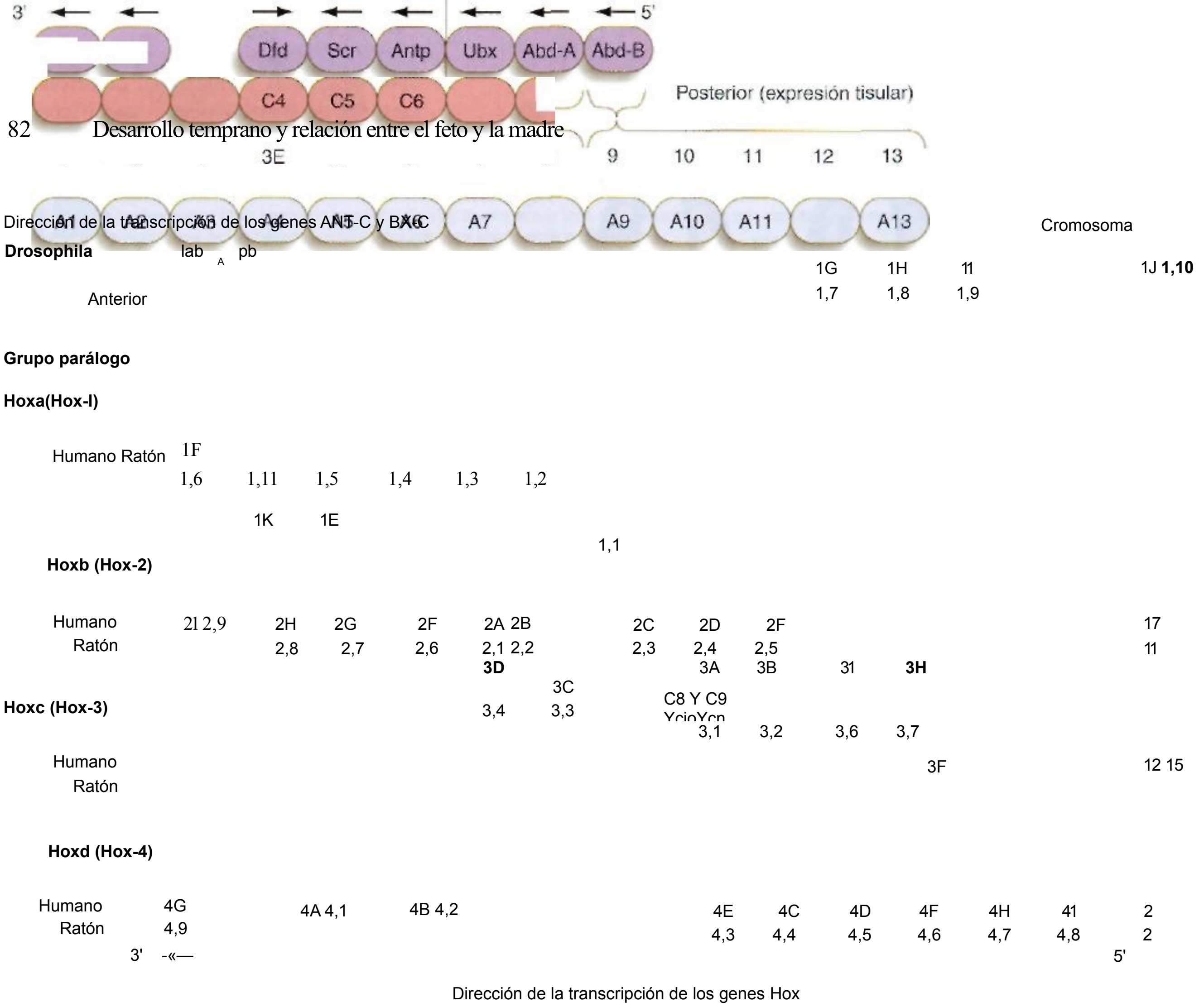

3'
5'
Dfd
Scr
Antp
Ubx
Abd-A
Abd-B
C4
C5
C6
Posterior (expresión tisular)
3E
9
10
11
12
13
A7
A9
A10
A11
A13
Dirección de la transcripción de los genes ANT-C y BX-C
Drosophila
lab
pb
Cromosoma
1G
1H
11
1J 1,10
1,7
1,8
1,9
Anterior
Grupo parálogo
Hoxa(Hox-l)
Humano Ratón
1F
1,6
1,11
1,5
1,4
1,3
1,2
1K
1E
1,1
Hoxb (Hox-2)
Humano
Ratón
2I 2,9
2H
2G
2F
2A 2B
2C
2D
2F
17
2,8
2,7
2,6
2,1 2,2
2,3
2,4
2,5
11
3D
3A
3B
3I
3H
3C
C8 Y C9
Hoxc (Hox-3)
3,4
3,3
3,1
3,2
3,6
3,7
Humano
Ratón
3F
12 15
Hoxd (Hox-4)
Humano
Ratón
4G
4,9
4A 4,1
4B 4,2
4E
4C
4D
4F
4H
4I
2
4,3
4,4
4,5
4,6
4,7
4,8
2
3'
5'
Dirección de la transcripción de los genes Hox

Figura 5-5 Comparación entre los complejos *Hox* humano y de ratón. La antigua terminología para humano y ratón se sitúa debajo de los óvalos coloreados. Los genes en los extremos 3' de los complejos se expresan más pronto y en situación más anterior que los situados en los extremos 5' *(derecha)* (basado en la revisión de Scott MP: *Cell* 71:551-553, 1992).

poseen al menos 38 genes *homeobox* homólogos (que en los vertebrados se llaman genes *Hox),* que se encuentran en cuatro regiones en cuatro cromosomas diferentes (figura 5-5). Los genes *Hox* de los cuatro cromosomas de los mamíferos se organizan en 13 **grupos parálogos.**

Los genes *Hox* de los vertebrados están fuertemente implicados en la segmentación craneocaudal del cuerpo, y su expresión espaciotemporal procede de acuerdo con algunas reglas de notoria regularidad. Los genes se activan y se expresan conforme a una secuencia estricta en la dirección 3' a 5', que corresponde a sus posiciones en los cromosomas. En consecuencia, tanto en la *Drosophila* como en los mamíferos, los genes 3' se expresan primero y en situación más anterior que los genes 5' (figura 5-6). Las mutaciones de los genes *Hox* dan como resultado transformaciones morfológicas anómalas de las estructuras segmentarias normales en las cuales suele expresarse un gen específico. En general, las **mutaciones de pérdida de la función** redundan en transformaciones de posterior en anterior (es decir, que las células de un segmento dado forman el equivalente estructural del próximo segmento más anterior), y las **mutaciones de ganancia de función** dan como resultado transformaciones estructurales de anterior en posterior. La figura 5-7 ilustra un experimento en el cual la inyección de un anticuerpo en un gen *homeobox* de un embrión inicial de sapo tuvo como resultado la transformación de la médula espinal anterior en un rombencéfalo expandido. Los sucesos moleculares que tienen lugar tanto corriente arriba como corriente abajo en el flujo de la expresión de los genes *Hox* aún no se conocen del todo, pero el **factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF)** puede causar una activación selectiva de los genes posteriores que contienen *homeobox,* mientras que el **factor ÍJ de transformación del crecimiento (TGF-IJ)** puede activar de forma selectiva a los genes *Hox* anteriores. El ácido retinoico, un poderoso agente teratógeno en los seres humanos, puede causar una posteriorización de la expre-

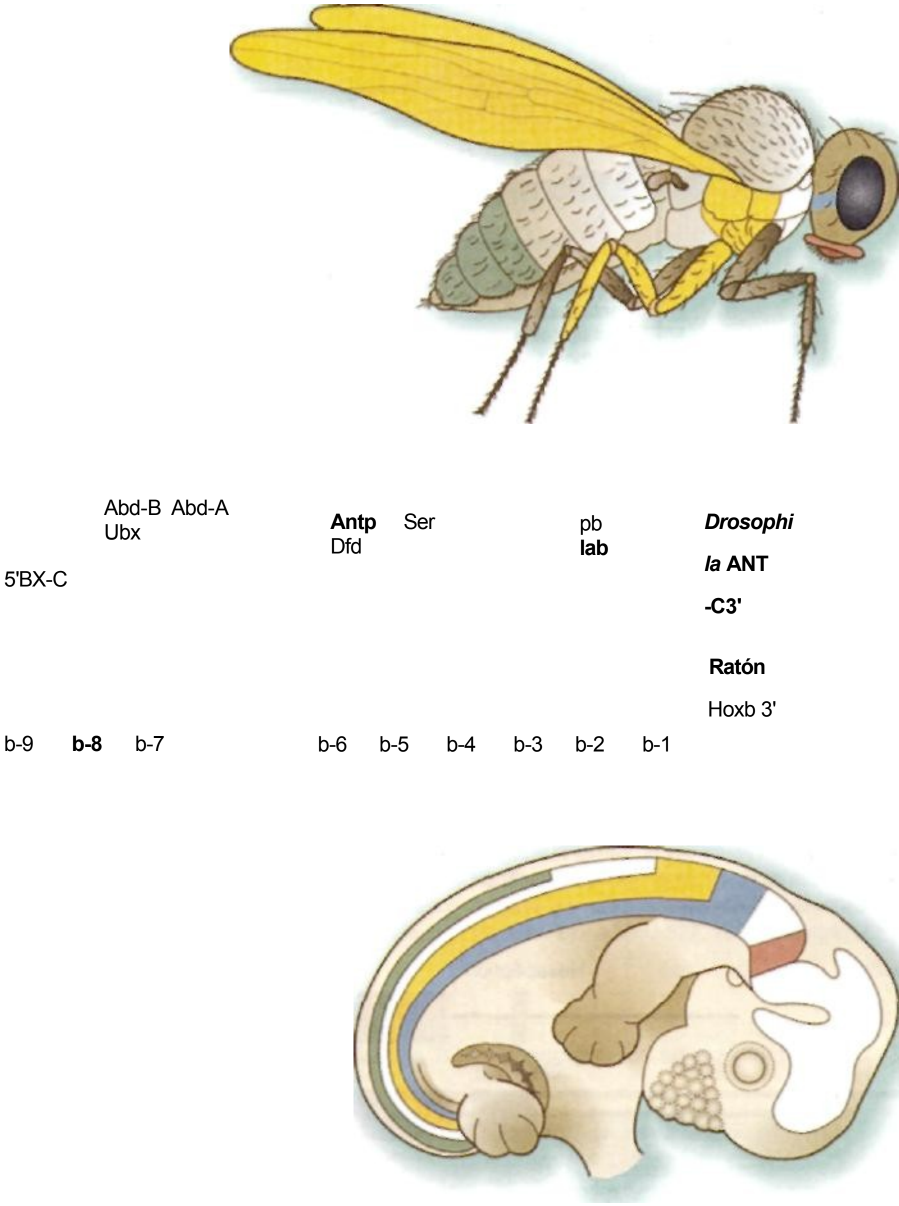
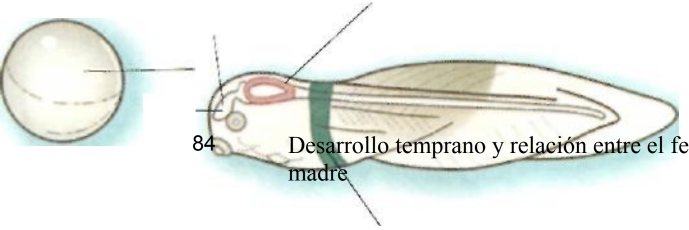

Abd-B Abd-A
Ubx
Antp
Dfd
Ser
pb
lab
Drosophila ANT-C3'
5'BX-C
Ratón
Hoxb 3'
b-9
b-8
b-7
b-6
b-5
b-4
b-3
b-2
b-1

Figura 5-6 Organización de ciertos genes de la *Drosophila* y el ratón que contienen *homeobox* y sus expresiones segmentarias en el cuerpo (basado en la revisión de DeRobertis EM, Oliver G, Wright CVE: *SciAm* 263 [1]: 46-52, 1990).

sión de los genes *Hox* con las consecuentes aberraciones morfológicas.

Otras familias de genes contienen no sólo un *homeobox* sino también otras secuencias conservadas (figura 5-8). Algunas, como los genes *Engmiled* y *Lint,* constan tan sólo de unos pocos miembros por grupo, pero otros, como los genes *POU* y *paireó (Pax),* constituyen grandes familias, algunos de cuyos miembros se expresan en muchas estructuras en desarrollo.

La familia de los **genes POU** obtiene su nombre de los primeros genes identificados, es decir, *Pit-I,* un gen que se expresa sólo en la pituitaria, *Oct-1* y *Oct-2* (pág. 43), y *Unc-86,* un gen expresado en un nemátodo. Los genes de la familia POU contienen, además de un *homeobox,* una región que codifica 75 aminoácidos, que también se une al DNA a través de una estructura de hélice-asa-hélice *(helix-loop-helix).* La familia de los genes **Pax,** que consta de nueve miembros conocidos, es un grupo importante de genes que intervienen en muchos aspectos del desarrollo de los mamíferos (figura 5-9). Todas las proteínas Pax contienen un **dominio par** de 128 aminoácidos, que se fija al DNA. Diversos miembros del grupo también contienen dominios parciales o


Rombencéfalo
Prosencéfalo
Mesencéfalo
Banda de expresión del XIHbox 1

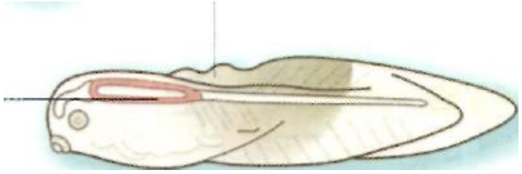
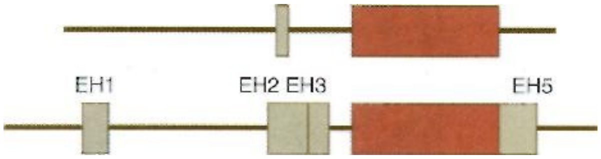

Inyectado con anticuerpo antiproteína XIHbox 1
Aleta dorsal anómala
Rombencéfalo expandido

Figura 5-7 Efecto de la interferencia de la función *XIHbox 1* (-Hox-6) sobre el desarrollo en el *Xenopus.* A. Larva normal que muestra una banda discreta *(verde)* de expresión *XIHbox 1,* B. expansión caudal del rombencéfalo después de que se inyectan anticuerpos antiproteína *XIHbox 1* en el embrión joven (basado en los estudios de Wright CV ef *al.*: *Cell* 59: 81 -93, 1<


Hexapéptido
EH1
EH2 EH3
EH5
Hexapéptido: Hox
Engrailed
Dominio pareado
Paired: Pax
Dominio específico POU
POU
Zona LIM

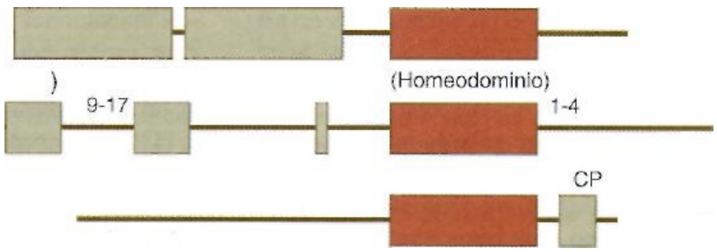


Figura 5-8 Representación esquemática de clases de genes que contienen *homeobox* que también poseen zonas conservadas fuera del homeodominio. Los nombres de las diversas clases de genes se enumeran a la izquierda. Los cuadros rojos representan el homeodominio en el interior de cada clase de genes. Los otros cuadros representan zonas específicas conservadas en cada clase de genes (modificado de Duboule D, ed.: *Guidebook to the homeobox genes,* Oxford, 1994, Oxford University Press).

Gen	Localización cromosómica Humanos	PD	Oct	HD	Lugares de expresión	Mutantes Ratón	Mutantes Humanos
Pax-1	20p11				Esclerotoma, mesénquima perivertebral	*Ondulado* (un)	
Pax-9	14q12 -q13	-íonnHQtt}			Esclerotoma, mesénquima perivertebral		
Pax-2	10p25				Urogenital, SNC	KO: no rinones	Síndromes oculorrenales
Pax-5	9p13				Células Pro-B, SNC	KO: no células B	
Pax-8	2q12 **-q14**				Tiroides, riñon, SNC		
Pax-3	2q35				Dermomiotoma, cresta neural, músculo, SNC	*Splotch* (Sp)	Waardenburg
Pax-7	1p36				Dermomiotoma, cresta neural, músculo, SNC	KO: defectos craneales y de la cresta neural	Rabdomiosarcoma
Pax-4	7q32				(¿Seudogen?)		
Pax-6	11p13				Ojo, páncreas, SNC	*Small eye (sey Microftalmia*	Aniridia

Figura 5-9 Diagrama resumen de los miembros de la familia de los genes *Pax,* donde se muestra su localización en los cromosomas humanos, los lugares de expresión y los efectos conocidos de los mutantes tanto en seres humanos como en ratones. Las estructuras de los elementos conservados de estos genes se representan esquemáticamente. *SNC:* sistema nervioso central, *KO:* bloqueado (modificado de Wehr R, Gruss P: *Int J Dev Biol* 40:369-377,1996; y Epstein JC: *Trends Card Med* 6:255-260, 1996).

Tabla 5-2 Miembros **de la** superfamilia TGF-p^1 mencionados **en** este texto

Miembro	Funciones realizadas	Capítulos
TGF-p, a TGF-f3$_5$	Inducción mesodérmica	**4**
	Proliferación mioblástica	**8**
	Invasión de la gelatina cardíaca por células endoteliales auriculoventriculares	**16**
Activina	Proliferación de células de la granulosa; inducción mesodérmica	**1,4**
Inhibina	Inhibición de la secreción de las gonadotropinas por la hipófisis	**1**
Sustancia inhibitoria mülleriana (antimulleriana)	Regresión de los conductos paramesonéfricos (Müller)	**15**
Decapentapléjico	Señales para el desarrollo de los miembros	**9**
vgi	Inducción mesodénnica	**4**
Proteína morfogenética ósea-1 a proteína morfogenética ósea-9	Formación de la placa neural, diferenciación esquelética y otras interacciones inductivas	**4,8**
Nodal	Fonnación de la estría primitiva y el eje izquierda-derecha del embrión	**4**
Factor neurotrófico derivado de la línea de células guales	Inducción del crecimiento de la yema ureteral	**15**

completos de *homeobox* y una secuencia conservada de un octapeptido.

Moléculas de activación (señal)

Las moléculas de activación o señal, muchas de las cuales son **factores peptídicos de crecimiento,** son mediadoras en la mayoría de las interacciones, como inducciones, que se dan entre grupos de células en los embriones. Muchas de las moléculas de activación que son muy importantes en el desarrollo embrionario pertenecen a dos grandes familias: las familias TGF-(3 y **FCF.** Los miembros de otra familia de moléculas de activación descubierta hace poco tiempo, las **proteínas** *hedgehog,* median algunas de las interacciones

Tabla 5-3 Lugares embrionarios donde el *sonic hedgehog* sirve como molécula de activación o señal

Región
Nodulo primitivo
Notocorda
Placa del suelo (sistema nervioso)
Portáis intestinales
Zona de actividad polarizante (miembros)
Cabello y yemas de las plumas
Vértices ectodérmicos o de los proc
Ectodermo apical del segundo arco
Vértices de las yemas epiteliales en el pulmón en crecimiento

inductivas más potentes descubiertas hasta la fecha. El **factor de crecimiento neural,** que estimula el crecimiento de las neuronas sensoriales y simpáticas, fue el primer factor de crecimiento que se investigó intensamente, trabajo que comenzó en el decenio de 1950.

La familia TGF-(3 consta de un gran número de moléculas (hasta 30 genes) que desempeñan una amplia variedad de funciones durante la embriogénesis y la vida posnatal (tabla 5-2). Los miembros de la familia **FGF** (FGF-1 a FGF-9) de forma similar cumplen diversas funciones en la embriogénesis, que van desde la estimulación de la proliferación de las células mesenquimatosas hasta la inducción de la elongación de la yema de las extremidades hasta la estimulación del crecimiento de los capilares a la proliferación y la supervivencia de ciertas neuronas.

Una de las familias más influyentes de las moléculas de activación en el embrión es la de las proteínas *hedgehog,* de las cuales el *sonic hedgehog* desempeña un papel crucial al ser producida en diversos centros de organización del embrión (tabla 5-3). La proteína *sonic hedgehog* es especial porque sufre autodivisión proteolítica, de la cual resulta un péptido de 19 kDa con N-terminal y un péptido de 27 kDa con C terminal. El péptido N-terminal, que establece una unión covalente con el colesterol durante el procesamiento proteolítico, es la porción de la molécula dividida que parece incorporar la mayoría de las propiedades importantes de activación de la molécula. Hasta la fecha, se han descrito en los mamíferos tres formas de *hedgehog (sonic, India y de-sert)* derivadas de tres genes diferentes. Después de unirse a una molécula receptora en la célula diana, la señal del *sonic hedgehog* estimula a la célula diana a producir nuevos productos génicos o a realizar nuevas vías de diferenciación.

Moléculas receptoras

Para que las moléculas intercelulares de señal ejerzan un efecto en las células diana, tienen que interactuar normalmente con los receptores de dichas células. La mayoría de los receptores están localizados en la superficie celular, pero algunos -en especial los de las moléculas liposolubles como los esteroides, los retinoides y las hormonas tiroideas- son intracelulares.

Los receptores de la superficie celular suelen ser proteínas transmembranosas con **dominios extracelulares, trans-membranosos y citoplásmicos** (figura 5-2). El dominio extracelular contiene un lugar de unión para el **ligando,** que suele ser una hormona, una citocina o un factor de crecimiento. Cuando el ligando se une al receptor, efectúa un cambio de conformación en el dominio citoplásmico de la molécula receptora. Los receptores de superficie celular son de los siguientes tipos principales: los que tienen actividad intrínseca de proteincinasa y los que usan al sistema de segundo mensajero para activar las proteincinasas citoplásmi-cas. Un ejemplo del primer tipo es la familia de los receptores para los FGF, en los cuales el dominio citoplásmico posee actividad de **tirosincinasa.** Los receptores de los factores de crecimiento de la superfamilia de los TFG-B también son de este tipo, pero en ellos el dominio citoplásmico contiene actividad de **serina/treonina cinasa.** En los receptores de superficie celular del segundo tipo, la actividad de la protincinasa está separada de la molécula misma del receptor. Este tipo de receptor también es activado por la unión con el ligando (por ejemplo, neurotransmisores, hormonas peptídicas, factores de crecimiento), pero se requiere una serie de pasos intermedios para activar las proteincinasas citoplásmicas.

Transducción de las señales

La transducción de las señales es el proceso por el cual la señal enviada por el **primer mensajero** (es decir, el factor de crecimiento u otra molécula de activación) se expresa como una respuesta intracelular. La señal de transducción comienza cuando el primer mensajero, O-ligando, se une a un receptor y cambia su conformación. En el caso de los receptores que no poseen actividad intrínseca de las proteincinasas, la unión del ligando al receptor estimula una reacción en cadena o **cascada,** que conduce a la producción de un segundo mensajero, que activa las proteincinasas citoplásmicas. Una cascada típica (figura 5-2) consta de una serie de pasos por los cuales el receptor activado, actuando a través de **proteínas G** (proteínas que ligan trifosfato de gua-nosina y difosfato de guanosina), estimula una enzima **efectora** (por ejemplo, la adenilciclasa) para convertir las moléculas precursoras en segundos mensajeros (dos segundos mensajeros importantes son el monofosfato cíclico de adenosina y el trifosfato de inosina más diacilglicerol). A continuación, el segundo mensajero activa las proteincinasas citoplásmicas, que fosforilan (añaden grupos fosfato) las proteínas diana, ya sea activándolas o desactivándolas. Después de otros pasos adicionales que suelen implicar a otras cinasas y la translocación de las moléculas activadas hacia el núcleo, se modifica la transcripción del DNA. De esta manera la cascada de la transducción lleva a una respuesta celular,

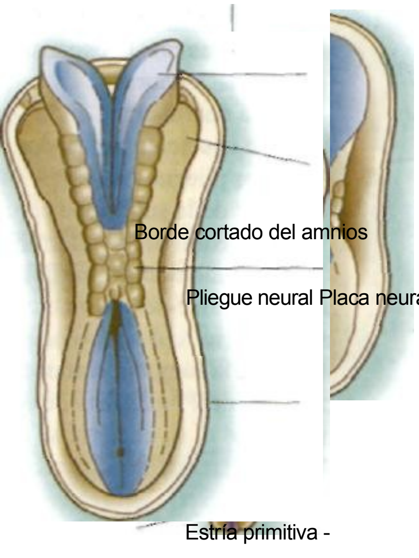

Borde cortado del amnios
Pliegue neural
Placa neural
Surco neura
Somita
Nodulo primitivo
B
Estría primitiva -
18 días
20 días
Neuroporo anterior
Somita
23 días
Pliegu
Borde cortado del amnios
Eminencia pericárdica
22 días
Neuropor

Figura 5-10 Primeras etapas en la formación del sistema nervioso central humano. A. A los **18 días, B.** a los **20 días, C.** a los **22 días, D.** a los **23 días.**

que en el desarrollo embrionario podría ser la transformación de un tipo celular durante la diferenciación o la producción de un producto específico por parte de la célula diana.

Moléculas y morfología

Se ha vuelto casi un axioma en los estudios del desarrollo que la morfología se construye sobre un patrón molecular. El patrón puede ser de amplio alcance, como en el caso de la expresión del gen *Hox* en la segmentación del eje corporal, o puede tener un dominio muy restringido, como la inducción de la córnea por el cristalino. Muchos aspectos de la morfogénesis son aún tan mal conocidos que todavía está por descubrirse la base molecular. En el resto de este texto se presentan ejemplos del control molecular de la diferenciación celular o de la morfogénesis, en especial cuando ofrecen claves sobre los mecanismos que pueden explicar un desarrollo anómalo.

DESARROLLO DE LA CAPA GERMINAL ECTODÉRMICA

Neurulación: formación del tubo neural

La principal respuesta morfológica inicial del ectodermo embrionario a la inducción neural es un incremento en la altura de las células que están destinadas a convertirse en componentes del sistema nervioso. Estas células transformadas

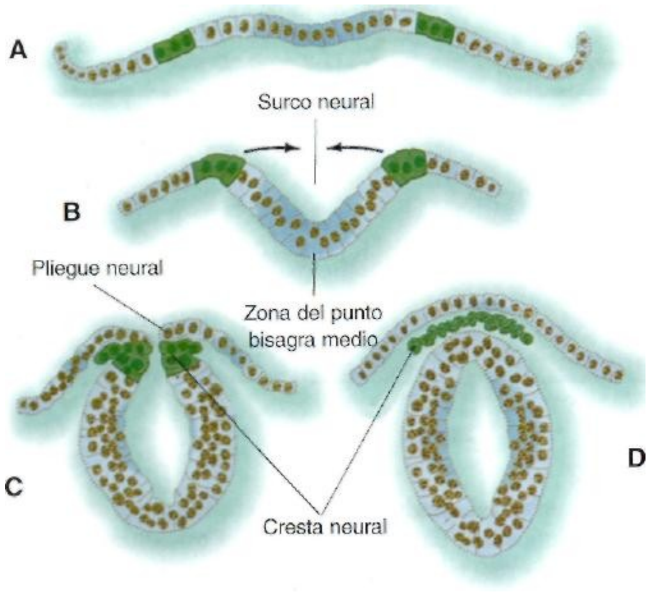


Figura 5-11 Cortes transversales a través del tubo neural en formación. A. Placa neural, B. pliegue neural, C. pliegues neurales en aposición, D. tubo neural completo (la cresta neural antes y después de su salida del epitelio neural aparece en verde).

se hacen visibles como una **placa neural** engrosada en la superficie dorsal del embrión joven (figuras 5-10 A y 5-11 A). Invisible, pero también importante, es la restricción de la expresión de las moléculas de adhesión celular (CAM) de la N-CAM y la L-CAM/E-cadherina existente en el ectodermo antes de la inducción a sólo la N-CAM y la N-cadherina en la placa neural.

La primera de las cuatro etapas principales en la formación del tubo neural es la transformación del ectodermo embrionario indiferenciado en una placa neural engrosada. La principal actividad de la segunda etapa es la remodelación de los contornos globales de la placa neural de forma que se hace más estrecha y larga. El moldeamiento de la placa neural se logra en gran medida por cambios regionales específicos en la forma de las células neuroepiteliales (por ejemplo, un aumento en altura de la célula a expensas del tamaño de la zona basal de la misma) y mediante la reorganización de las relaciones y uniones entre las células.

La tercera etapa principal en el proceso de la **neurulación** es el plegamiento lateral de la placa neural, cuyo resultado es la elevación de cada lado de la placa neural a lo largo de un **surco neural** localizado en la línea media (figuras 5-10 B y 5-11 B). Se han propuesto muchas explicaciones para el plegamiento lateral de la placa neural y el cierre posterior del tubo neural. La mayoría ha invocado un mecanismo único o dominante, pero actualmente es cada vez más evidente que el plegamiento lateral es el resultado de varios mecanismos específicos de la región, tanto extrínsecos como intrínsecos a la placa neural.

La línea medioventral de la placa neural, en ocasiones llamada **zona del punto bisagra medio,** parece actuar como una zona de anclaje alrededor de la cual se elevan los dos lados formando un ángulo agudo respecto de la horizontal. En la zona media, es posible explicar el plegamiento en gran parte por cambios inducidos por la notocorda en la forma de las células neuroepiteliales de la placa neural. Estas células se estrechan en el vértice y se ensanchan en la base (figura 5-11 C) mediante una combinación de una posición basal del núcleo (que causa una expansión lateral de la célula en esa área) y una contracción similar a un esfínter provocada por un anillo de micro filamentos que contienen actina en el citoplasma apical. Durante todo el plegamiento lateral de la placa neural en la región de la médula espinal, gran parte del área parietal de la placa neural permanece plana (figura 5-11 B). La elevación de los **pliegues neurales** parece lograrse en gran medida mediante factores extrínsecos al epitelio neural, en especial fuerzas de impulso generadas por la expansión de la superficie epitelial lateral a la placa neural.

La cuarta etapa en la formación del tubo neural consiste en la aposición de las dos superficies apicales más laterales de los pliegues neurales, su fusión (mediada por glicoconjugados de la superficie celular), y la separación completa del tubo neural del ectodermo suprayacente (figura 5-11 C y D). Al mismo tiempo, las células de la **cresta neural** comienzan a separarse del tubo neural.

El cierre del tubo neural comienza casi a mitad de camino en la longitud craneocaudal del sistema nervioso del embrión de 21 a 22 días de edad (figura 5-10 C). En los siguientes dos días, el cierre se extiende tanto en dirección cefálica como en dirección caudal, de forma que su superficie se parece al cierre de una cremallera de doble sentido. Las partes cefálica y caudal del tubo neural que no se cierran reciben el nombre de **neuroporos anterior** (craneal) y **posterior** (caudal). Los neuroporos también terminan por cerrarse, de manera que la orgaización de todo el futuro sistema nervioso central recuerda a un cilindro hueco irregular sellado en ambos extremos. En ocasiones uno o ambos neuroporos permanecen abiertos, de lo cual resultan graves malformaciones congénitas (pág. 249).

En la región caudal al neuroporo posterior, el resto del tubo neural (más prominente en los animales de cola larga) se forma mediante el proceso de neurulación secundaria. En los mamíferos, este proceso parece comenzar con la formación de una condensación de células mesenquimatosas parecida a un cordón situado debajo del ectodermo dorsal de la yema de la cola. Dentro del cordón mesenquimatoso se forma un canal directamente por cavitación (formación de un espacio en una masa de células). Este canal central hace continuidad con el que se formó durante la neurulación primaria en virtud del plegamiento lateral de la placa neural y el cierre del neuroporo posterior. A causa del escaso desarrollo de la yema de la cola, la neurulación secundaria no es un proceso importante en los seres humanos.

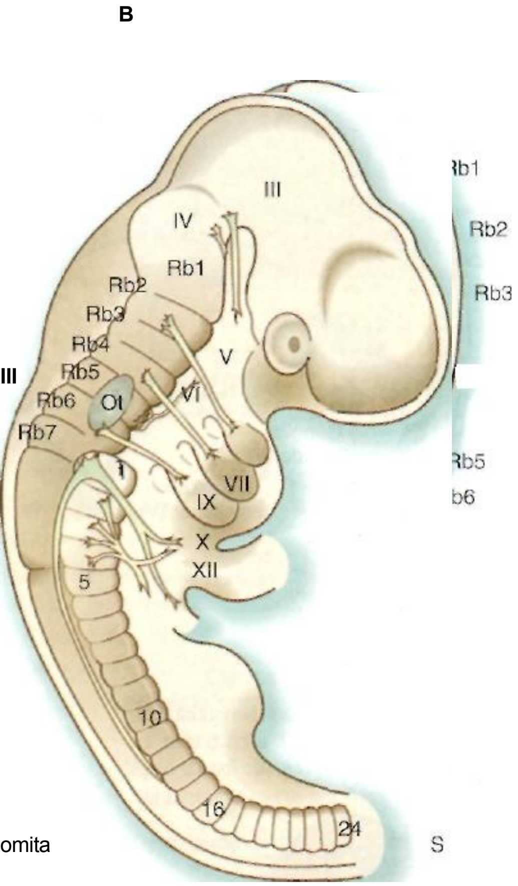

B
III
IV
Rb1
Rb2
Rb3
Rb4
Rb5
Rb6
Rb7
Ot
V
VI
VII
IX
X
XII
III
5
10
16
24
omita
S
b1
Rb2
Rb3
b5
b6

Figura 5-12 Neuromeros en el encéfalo de un embrión de pollo de tres días de edad (A) y en el encéfalo de un embrión humano de 24 días de edad (B). *Ot:* vesícula ótica, *Rb:* rombomeros (neuromeros del rombencefalo). Los números romanos corresponden a los nervios craneales; los números arábigos corresponden a los somitas.

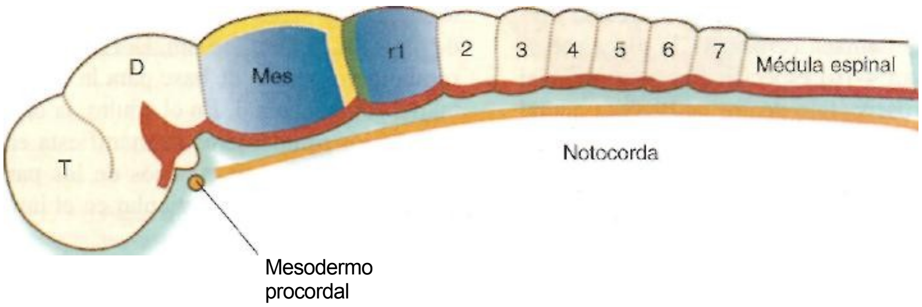

D
Mes
r1
2
3
4
5
6
7
Médula espinal
T
Notocorda
Mesodermo
procordal

Figura 5-13 Patrones moleculares de las regiones del mesencéfalo y el rombencefalo. Las moléculas de activación, FCF-8 *{verde)* y el Wnt-1 *(amarillo)* se expresan en la frontera entre el mesencéfalo y el rombencefalo. Esto induce los gradientes decrecientes de En-1 y En-2 *(azul)* a ambos lados. Las áreas que segregan el *sonic hedgehog* se muestran en rojo. D: diencéfalo, *M:* mesencéfalo, *r:* rombómero, *T:* telencéfalo (tomado de Lumsden A, Krumlauf R:

Science 274:1109-1115, 1996).

Segmentación del tubo neural

Poco después de que el tubo neural ha tomado forma, es posible distinguir entre la región del futuro encéfalo y el resto de la médula espinal. La región a partir de la cual se va a formar el encéfalo sufre una serie de subdivisiones que constituyen la base para la organización macroscópica fundamental del encéfalo adulto. El primer grupo de subdivisiones tiene como resultado un encéfalo que consta de tres partes: uno anterior **(prosencéfalo),** un encéfalo medio **(mesencéfalo)** y uno posterior **(rombencefalo)** En el capítulo 10 se explica la subdivisión y el desarrollo posterior del encéfalo (figura 10-2).

Diversos mecanismos del desarrollo trabajan al unísono para dividir el futuro encéfalo en las subdivisiones estructurales y funcionales necesarias. Muy pronto en el desarrollo,

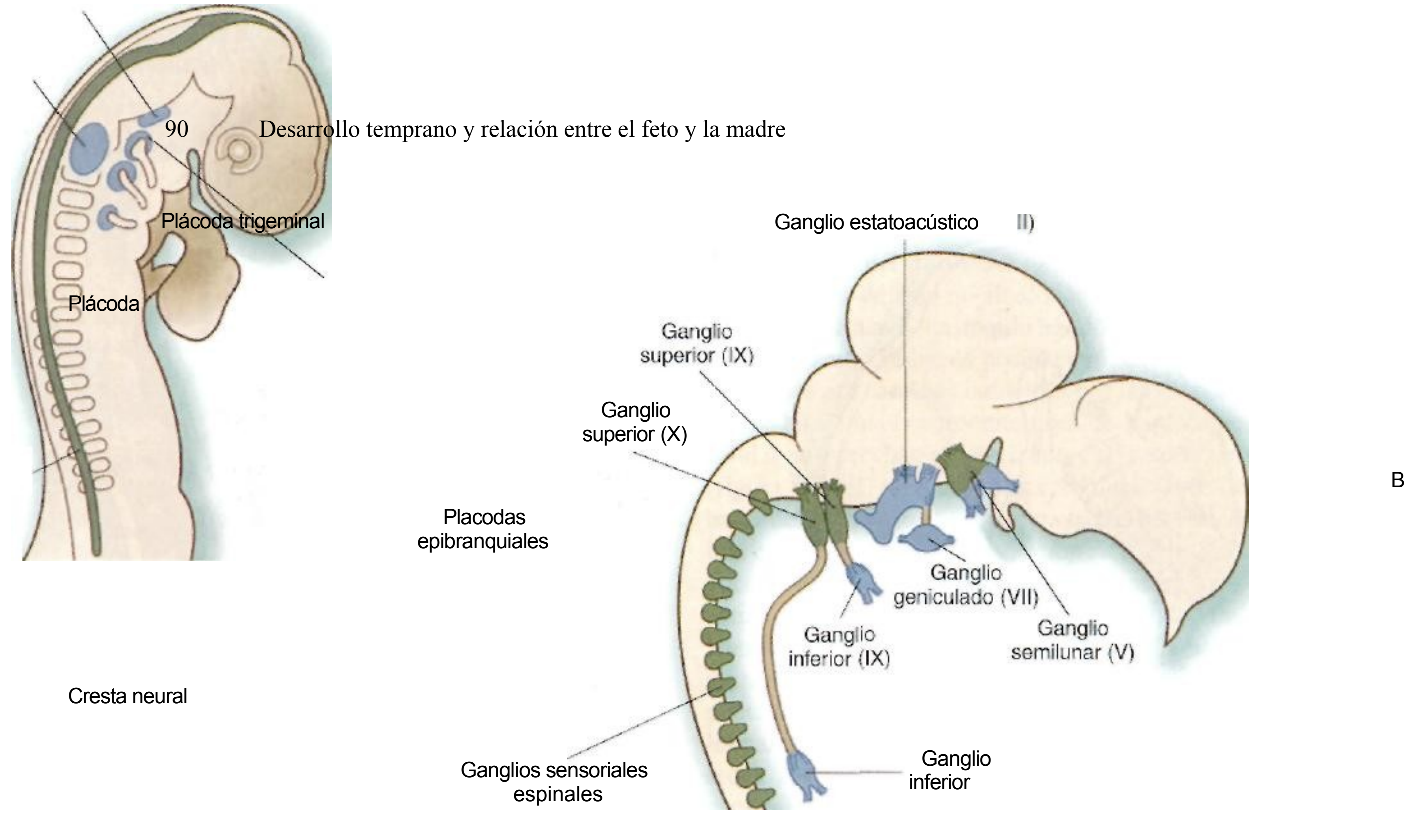
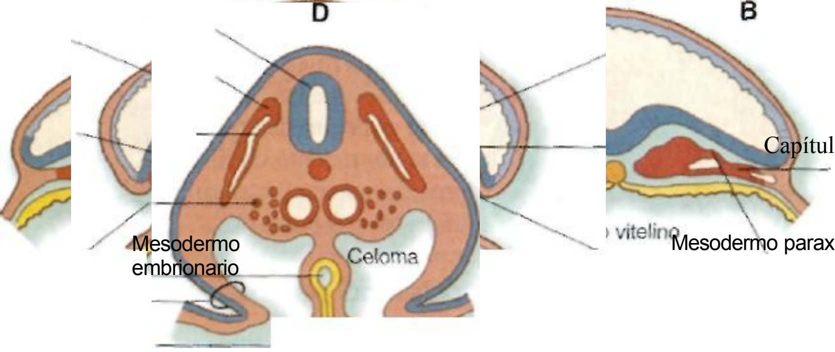


Figura 5-14 Placodas ectodérmicas y cresta neural en la formación de los ganglios sensoriales de los pares craneales y los nervios espinales en el embrión de pollo. A. A los 2 días, B. a los 8 días. La cresta neural se muestra en verde, las placodas en azul (modificado de LeDouarin N ef *al.: Trends Neurosci* 9[4]:175-180, 1í

quizás durante o la inducción de la placa neural poco después de ella, dos amplias regiones del sistema nervioso en desarrollo se bloquean como resultado de las influencias de tejidos subyacentes. Mediante la acción de moléculas de señal (por ejemplo, la proteína Lim-1 y una proteína secretada y recientemente identificada llamada *cerberus),* la placa mesodérmica procordal (figura 4-10) especifica el patrón inicial del desarrollo para el prosencéfalo dentro de la placa neural a medida que comienza a formarse la parte rostral de la misma y de la cabeza. Posteriormente, se definen el rombencé-falo y la médula espinal mediante las señales emanadas de la notocorda subyacente y del mesodermo paraxial adyacente. Hay otro nivel de segmentación que se sobrepone a la organización morfológica macroscópica tradicional del encéfalo en desarrollo, y cuya importancia apenas comienza a entenderse. Desde hace más de 150 años, algunos investigadores han descrito unos segmentos regulares, que sólo son visibles en forma transitoria y que se llaman **neurómeros** (figura 5-12), en las regiones del tubo neural de las cuales surge el rombencéfalo, pero sólo hace poco tiempo se ha apreciado su importancia. En el embrión humano, los neurómeros (a menudo llamados **rombómeros)** pueden observarse en el rombencéfalo desde comienzos de la cuarta semana hasta finales de la quinta (figura 5-12 B). Centros de proliferación celular individual y localizados en el rombencéfalo dan lugar a los rombómeros. Éstos se organizan como parejas pares e impares y, una vez que se establecen, actúan como los compartimientos aislados en los embriones de los insectos. A causa de propiedades específicas de la superficie, las células de los rombómeros adyacentes no se entremezclan a través de las fronteras existentes entre los segmentos pares e impares; no obstante, las células marcadas de dos rombómeros pares o de dos impares colocadas unas al lado de otras sí se entremezclan. Durante su breve existencia, los rombómeros sirven de base para la organización fundamental del rombencéfalo. En el adulto, la organización segmentada de los rombómeros se manifiesta en el origen rombo-mérico específico de muchos de los pares craneales y las partes de la formación reticular en el interior del tronco del encéfalo (figura 10-11).

El desarrollo de los rombómeros se asocia con patrones muy regulares de expresión de una amplia variedad de genes, que trabajan en forma armónica todavía hoy poco conocida, para especificar la naturaleza de cada rombómero (figura 10-10). Los genes *Hox,* en especial, parecen ser fundamentales en la determinación de la naturaleza segmentaria de los rombómeros individuales. Otro gen importante en el proceso de segmentación del rombencéfalo es el factor de transcripción *zinc finger,* el **Krox-20,** que actúa corriente arriba de los genes *Hox.*

Otra frontera segmentaria en el encéfalo en desarrollo se produce en la unión entre el mesencéfalo y el rombencéfalo (figura 5-13). Esta frontera es el lugar de la producción de dos poderosas moléculas de señal, la FGF-8 y la Wnt-1 (un gen homólogo del *wingless,* un gen de polaridad segmentaria de la *Drosophila* [figura 5-1]). Estas señales regulan un


D
B
vitelino
Celoma
Mesodermo embrionario
Mesodermo paraxial
Mesodermo intermedio
Mesodermo lateral con el esbozo de la cavidad celómica
Somita
Aorta dorsal pareada
Mesodermo intermedio
Mesodermo somático (somatopleura)
Celom
a
Mesodermo esplácnico (esplacnopleura)
Celom
a

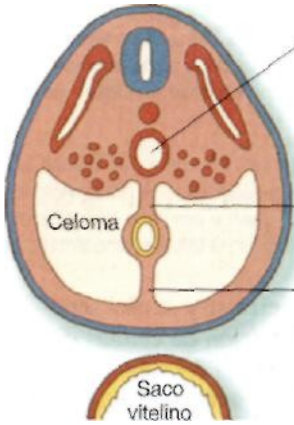

Tubo neural
Dermatoma
Aorta dorsal
Miotoma
Mesonetros
Celoma
Mesenterio dorsal
Mesenterio ventral
Saco vitelino
Intestino Somatopleura
Saco vitelino
Esplacnopleura

Figura 5-15 Desarrollo del mesodermo intraembrionario y extraembrionario en cortes transversales de embriones humanos.

gradiente de expresión de dos genes *Engraited* (también genes de polaridad segmentaria), factores de transcripción que son fundamentales en la organización del desarrollo tanto del mesencéfalo como del cerebelo.

La organización fundamental y los controles del desarrollo del prosencéfalo (telencéfalo y diencéfalo) se siguen debatiendo y algunos expertos han concluido que esta región se organiza sobre una base de segmentación transversa, mientras que otros se inclinan hacia una organización más longitudinal. Como ya se dijo, la aparición del prosencéfalo junto con la parte rostral de la cabeza depende de señales moleculares que emanan de la lámina procordal. Por medio del análisis de los patrones de expresión genética, algunos investigadores han dividido el diencéfalo en formación en cuatro neurómeros, pero ha sido más difícil demostrar subdivisiones en el primordio del telencéfalo.

Aunque los neurómeros no se observan en la región del tubo neural que da lugar a la médula espinal. la organización regular de las raíces nerviosas motrices y sensitivas es prueba de una organización segmentaria fundamental también en esta región del cuerpo. En contraste con el encéfalo, parece que la segmentación de la médula espinal es impuesta por señales que proceden del mesodermo paraxial y no de señales moleculares intrínsecas del tubo neural (en la figura 5-19 se ilustra la relación entre los nervios raquídeos y los segmentos mesodérmicos del cuerpo [los somitas y sus derivados]).

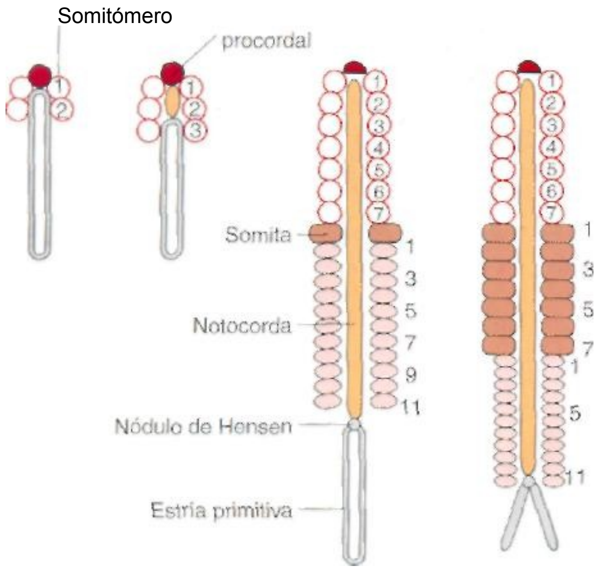


Figura 5-16 Relación entre los somitómeros y los somitas en el embrión joven del pollo. Los somitómeros craneales *(círculos abiertos)* se forman a lo largo del nodulo de Hensen hasta que se han formado siete pares. En localización caudal al séptimo somitómero se forman los somitas *(rectángulos)* a partir de los somitómeros caudales *(óvalos)*. Conforme el más anterior de los somitómeros caudales se transforma en somita, se forma un somitómero nuevo caudal a los anteriores. Durante un tiempo, el equilibrio entre la transformación en somitómeros en la parte anterior y la nueva formación en la parte posterior mantiene en once el número de somitómeros caudales.

Cresta neural

Cuando el tubo neural ha acabado de cerrarse y se está separando del ectodermo cutáneo, una población de células denominada **cresta neural** deja la parte dorsal del tubo neural y comienza a extenderse por todo el cuerpo del embrión (figura 5-11). La cresta neural produce una gran cantidad de estructuras en el embrión (tabla 11-l), y su importancia es tal que en ocasiones recibe el nombre de *cuarta capa germinal del cuerpo* (en el capítulo 11 se incluye una consideración especial de la cresta neural).

Plácodas sensoriales e inducciones secundarias en la región craneal

Conforme la región craneal comienza a tomar forma, aparecen varias series de **plácodas** ectodérmicas (engrasamientos ectodérmicos) a los lados del tubo neural. La mayoría, si no todas, resultan de procesos inductivos secundarios entre otros tejidos (en la mayoría de los casos el tubo neural o la cresta neural) y el ectodermo suprayacente. Entre las primeras plácodas prominentes están las plácodas cristalinianas, que terminan formando el cristalino del ojo (figura 12-1) y las plácodas óticas, que formarán el oído interno (figura 12-19). En las regiones más rostrales de la cabeza, las plácodas ectodérmicas dan lugar al epitelio sensorial olfatorio de la nariz, y una proyección similar desde el techo del estomodeo (boca primitiva) da lugar al lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis). En la región del rombencefalo, varios pares de plácodas que se desarrollan en armonía con la cresta neural local participan en la formación de los ganglios sensitivos de los pares craneales (figura 5-14).

DESARROLLO DE LA CAPA GERMINAL MESODÉRMICA

Desarrollo básico de la capa mesodérmica

Después de pasar por la línea primitiva, las células del mesodermo se extienden hacia los lados entre el ectodermo y el endodermo como una capa continua de células mesenquimatosas (figura 4-6). A continuación, en las secciones transversales de los embriones pueden reconocerse tres regiones en el mesodermo (figura 5-15 B). La más próxima al tubo neural es una columna engrosada de células mesenquimatosas conocida como **mesodermo paraxial** o **lámina segmentaria.** Este tejido pronto se organiza en somitas. La región contigua al mesodermo paraxial es una región compacta de **mesodermo intermedio** o **lámina intermedia,** que dará lugar al sistema urogenital. Más lateralmente está el **mesodermo lateral** o lámina lateral que se divide en dos capas y forma el recubrimiento uterino de la pared del cuerpo y los miembros, así como el recubrimiento externo de la pared del tracto digestivo (figura 5-32).

Mesodermo paraxial

Conforme el nodulo primitivo y la estría primitiva involucionan hacia el extremo caudal del embrión, dejan en dirección craneal a él a la notocorda y a la placa neural. Lateralmente a la placa neural, el mesodermo paraxial parece ser un cordón homogéneo de células mesenquimatosas estrechamente adosadas. No obstante, si se examinan microfotografías electrónicas de barrido de este mesodermo con técnicas estereoscópicas, puede discernirse una serie de segmentaciones regulares y pares segmentos. Estas segmentaciones, llamadas **somitómeros,** han sido muy estudiadas en embriones de aves, pero también se encuentran en los mamíferos. Nuevos pares de somitómeros se forman a lo largo del nodulo primitivo a medida que éste regresa hacia el extremo caudal del embrión (figura 5-16). Sólo cuando se han formado unos 20 pares de somitómeros y el nodulo primitivo ha involucionado mucho en dirección caudal, se desarrolla el primer par de **somitas** (masas de mesodermo paraxial en forma de ladrillos) caudales al séptimo par de somitómeros. Después de que el primer par de somitas se ha establecido unos 20 días después de la fecundación, se desarrolla una relación regular entre la regresión de la estría primitiva y la formación de somitas y somitómeros adicionales. Los primeros siete pares de somitómeros en la región craneal no se

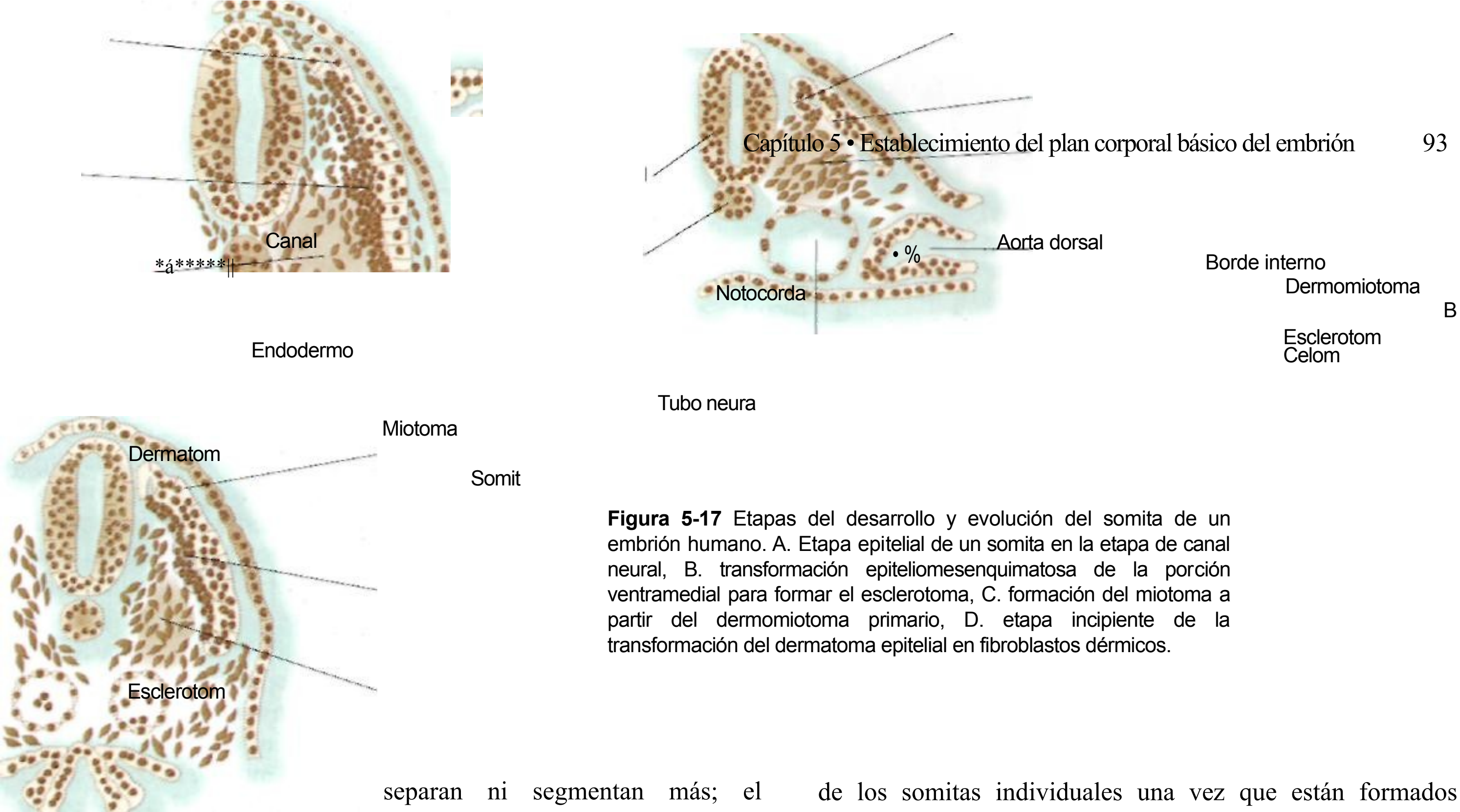


Figura 5-17 Etapas del desarrollo y evolución del somita de un embrión humano. A. Etapa epitelial de un somita en la etapa de canal neural, B. transformación epiteliomesenquimatosa de la porción ventramedial para formar el esclerotoma, C. formación del miotoma a partir del dermomiotoma primario, D. etapa incipiente de la transformación del dermatoma epitelial en fibroblastos dérmicos.

separan ni segmentan más; el primer par de somitas se forma a expensas del octavo par de somitómeros. En los diferentes tipos de embriones estudiados hasta la fecha hay una relación constante entre el par más caudal de somitas definitivos y el número de somitómeros (por lo general de diez a once) que se pueden demostrar por detrás de ellas. En intervalos de unas pocas horas, el par de somitómeros localizado en posición caudal a los últimos somitas formados se transforma en un nuevo par de somitas, y un nuevo par de somitómeros aparece en el extremo caudal del mesodermo paraxial cerca del nodulo primitivo (figura 5-16). Una vez que la regresión del nodulo primitivo ha terminado, no se forman más somitómeros, pero sí siguen formándose más somitas hasta que desaparece el último de los somitómeros caudales.

A pesar de decenios de investigación, todavía siguen sin comprenderse los mecanismos básicos de la formación inicial de los somitas, aunque parece que la segmentación es una propiedad intrínseca del mesodermo paraxial. Sin embargo, últimamente se ha aprendido mucho sobre la biología de los somitas individuales una vez que están formados *(véase* lasiguiente sección). La forma en que los somitas y los somitómeros dejan de formarse se entiende un poco mejor que cómo se producen, pero una posibilidad es que la muerte genéticamente determinada (apoptosis) de las células de la cola desordena el mesodermo paraxial o los últimos somitómeros en formación y actúa como señal de detención para formar nuevos somitas.

Formación de los somitas individuales

La formación de un somita individual implica la transformación de bloques segmentarios de células con morfología mesenquimatosa en una esfera de células epiteliales en el mesodermo paraxial (figura 5-17 A). Aunque la segmentación del mesodermo paraxial parece estar bajo un control intrínseco, la epitelización de los primeros somitas depende de una acción inductora del ectodermo suprayacente todavía desconocida. Esta señal estimula la expresión de un gen llamado **paraxis,** un factor básico de transcripción hélice-asa-

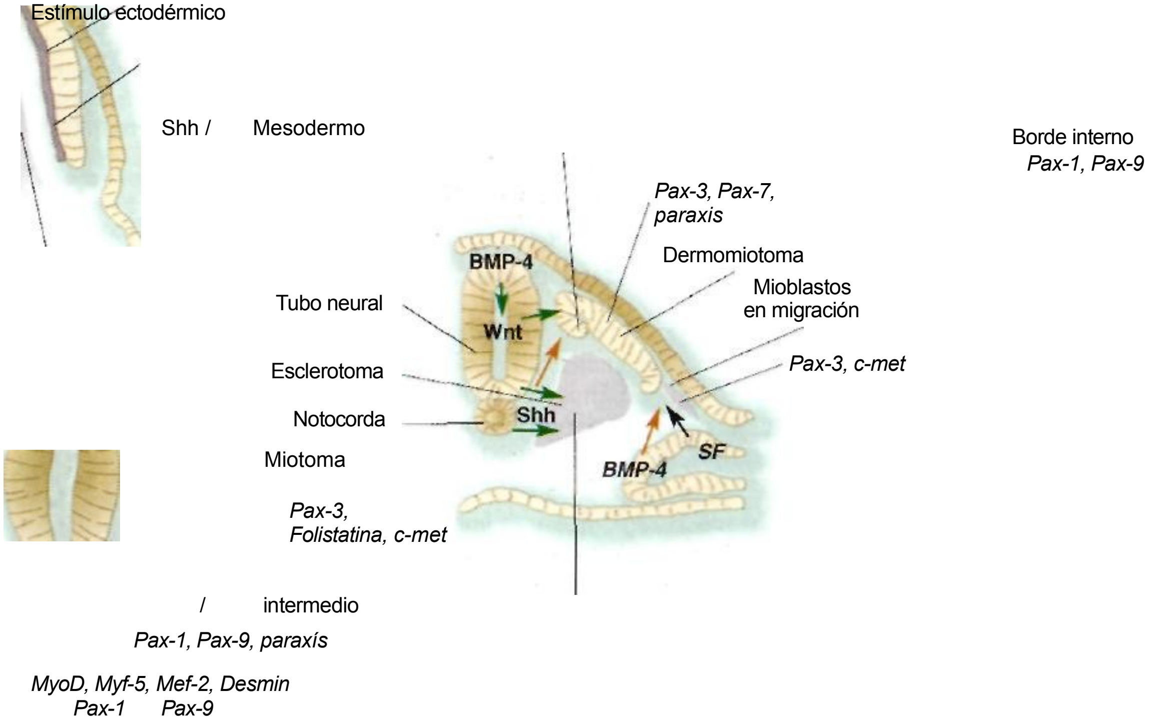

Estímulo ectodérmico
Shh / Mesodermo
Borde interno
Pax-1, Pax-9
Pax-3, Pax-7, paraxis
Dermomiotoma
Mioblastos en migración
BMP-4
Wnt
Tubo neural
Esclerotoma
Pax-3, c-met
Notocorda
Shh
SF
BMP-4
Miotoma
Pax-3, Folistatina, c-met
/ intermedio
Pax-1, Pax-9, paraxís
MyoD, Myf-5, Mef-2, Desmin
Pax-1 Pax-9

Figura 5-18 Acontecimientos moleculares que intervienen en la diferenciación de los somitas. Las moléculas de señales se representan con flechas negras. Las señales inhibitorias se representan con flechas rojas. Los genes expresados en los tejidos diana se indican en cursiva. *FD:* factor de dispersión (modificado de Brand-Saberi B *et al:. Int J Dev Biol* 40: 411 -420, 1996).

Tabla 5-4 Subdivisiones del somita epitelial

	DORSAL		
	Dermatoma Dermis **Miotoma** Músculos intrínsecos de la espalda (epiaxial)	**Dermatoma** Dermis **Miotoma** Músculos de las extremidades Músculos de la pared ventrolateral del cuerpo (hipoaxial)	
INTERNO	**Esclerotoma** Cuerpo vertebral Disco intervertebral Parte próxima! de la costilla Tejido conectivo	**Esclerotoma** Arco vertebral Pedículo de la vértebra Parte dista! de la costilla Tejido conectivo alrededor de los ganglios de las raíces dorsales	**LATERAL**
	VENTRAL		

hélice *(helix-loop-helix).* Posiblemente a causa de la mediación *del paraxis,* la transformación de mesénquima en epitelio va precedida de un aumento en las propiedades de adhesión celular de las células presomíticas. Las células del somita epitelial se organizan de manera que sus superficies apicales rodean a una pequeña luz central (que contiene un pequeño número de células centrales indiferenciadas) y sus superficies básales exteriores están rodeadas por una lámina basal (que contiene laminilla, fibronectina, y otros componentes de la matriz extracelular).

Poco después de la formación del somita epitelial, las células de su pared ventromedial sufren un estímulo inductivo

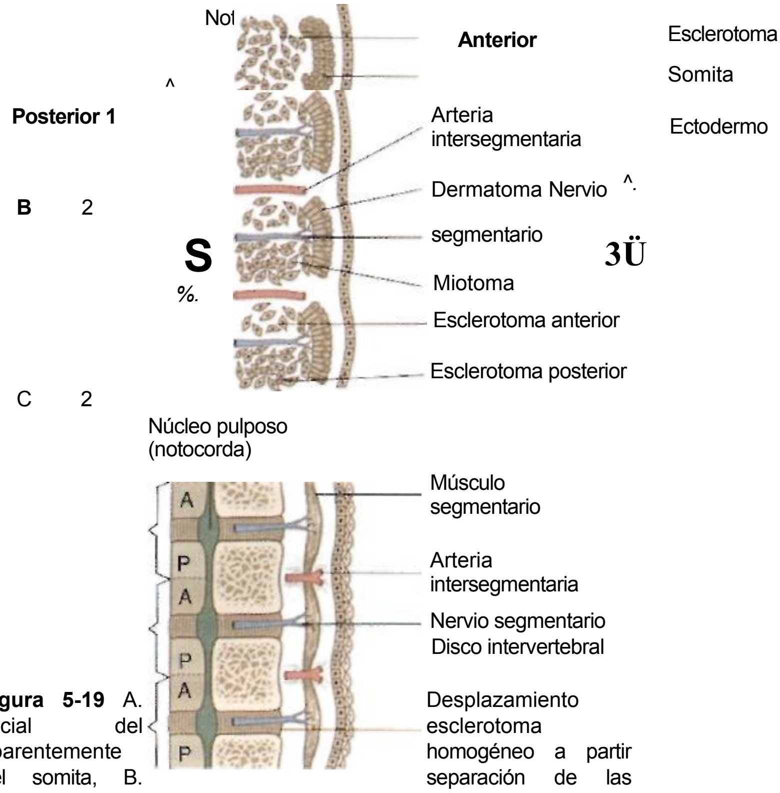


Figura 5-19 A. Desplazamiento inicial del esclerotoma aparentemente homogéneo a partir del somita, B. separación de las porciones escle-rotomales del somita en mitades anterior (4) y posterior (P) y la fusión de la porción posterior de un somita con la porción anterior de uno situado caudal a él para formar el cuerpo de la vértebra, C. con este reordenamiento, los músculos segmentarios (derivados de los miotomas) se extienden entre las uniones intervertebrales y son inervados por los nervios espinales que crecen entre las mitades anterior y posterior de un mismo somita.

en forma de una molécula de activación, el *sonic hedgehog,* que se origina en la notocorda y en la pared ventral del tubo neural. La respuesta es la expresión de *Pax-1 y Pax-9* en la mitad ventral del somita, que ahora se llama **esclerotoma** (figura 5-18). Esto conduce a un aumento de las mitosis, la pérdida de las moléculas de adhesión celular **(N-cadherina),** la disolución de la lámina basal en esa región y la transformación de células epiteliales (y células centrales) de esa región, nuevamente en células con una morfología mesenquimatosa (estas células se llaman **mesénquima secundario).** Estas células mesenquimatosas secundarias migran o son desplazadas hacia la línea media a partir del somita (figura 5-17 B) y comienzan a producir **proteoglicanos tipo condroitín sulfato** y otras moléculas características de la matriz cartilaginosa a medida que se disponen alrededor de la notocorda.

Bajo la influencia de los productos segregados por los genes *Wnt* producidos en la zona dorsal del tubo neural, que contrarrestan una influencia inhibitoria del *sonic hedgehog,* la mitad dorsal del somita epitelial se transforma en el **dermomiotoma** (figura 5-17 B) y expresa sus propios genes característicos *{Pax-3, Pax-7, paraxis).* Las células mesenquimatosas que surgen del borde dorsal interno del dermomiotoma forman una capa separada, el **miotoma,** mientras que el resto de las células epiteliales del somita se llaman dermatoma (figura 5-17 C). Como su nombre lo indica, las células del miotoma producen músculo y las del dermatoma contribuyen a la formación de la dermis.

Organización del somita y del plan básico de la segmentación del cuerpo

En corte transversal el somita epitelial puede subdividirse en cuatro cuadrantes, cada uno de los cuales da lugar a un grupo diferente de derivados (tabla 5-4). Como se describió en la sección anterior, bajo la influencia del *sonic hedgehog* segregado por la notocorda, la mitad ventral del somita se transforma en el esclerotoma y contribuye a formar el cuerpo vertebral. Dos ratones mutantes ilustran la importancia de los componentes que interactúan en la diferenciación del somita. En el mutante **Danforth** de **cola corta,** la degeneración de la notocorda (inductora del esclerotoma) va seguida de una deficiente formación de los cuerpos vertebrales y de los discos intervertebrales. Una interrupción de la expresión del gen *Pax-1* en el esclerotoma en el mutante **ondulado** (jorobado) también provoca defectos vertebrales.

Después de la inducción de la mitad dorsal del somita para formar el dermomiotoma inducido por el *Wnt,* se diferencia el borde interno de las células del dermomiotoma (figura 5-17 B). Estas células del borde interno se extienden por debajo del dermomiotoma para formar el **miotoma,** una capa diferente que se diferenciará en músculo, (figura 5-17 C). La porción interna del miotoma continúa con la expresión de varios **factores reguladores miogénicos** (pág. 178) a medida que las células se preparan para formar los músculos intrínsecos de la espalda (tabla 5-4). Bajo la influencia de la **proteína-4 morfogenética ósea (BMP-4),** producida por el mesodermo lateral, se suprime la expresión de los factores reguladores miogénicos en las células del dermomiotoma lateral y éstas continúan expresando el *Pax-3 y* también una molécula receptora, la **c-met.** Un factor de crecimiento, el **factor de dispersión** (también llamado **factor de crecimiento hepático),** segregado en la región de las yemas de los miembros, se fija al receptor c-met de las células del dermomiotoma lateral. Esto estimula a dichas células a migrar fuera del somita y dirigirse hacia la yema de la extremidad a la vez que continúan expresando el *Pax-3,* su marcador miotomico.

Conforme las células del esclerotoma se sitúan alrededor de la notocorda, las células de la mitad anterior de un somita se fusionan con las células de la mitad posterior del somita situado en posición más craneal. Con posterioridad, de esta fusión se formará parte de una vértebra. Este ordenamiento deja las vértebras óseas descolocadas con respecto a los músculos segmentarios del tronco derivados del miotoma (figura 5-19 C); esto permite que al contraerse los músculos segmentarios muevan la columna vertebral en dirección lateral. La relación entre la mitad anterior de un somita y la mitad posterior del somita vecino recuerda los parasegmentos de la *Drosophila* (proceso similar al de las subdivisiones de los segmentos en dos partes), pero no se ha determinado aún si son similares también desde el punto de vista funcional en términos del control genético.

Mesodermo intermedio

En el embrión joven la estructura que conecta el mesodermo paraxial con el mesodermo de la placa lateral es un pequeño cordón de células llamado **mesodermo intermedio** (masa intermedia) que corre a lo largo de toda la longitud del tronco (figura 5-15 C). Posiblemente debido a la falta de receptores, el mesodermo intermedio no parece estar bajo la influencia del BMP-4 que segrega el mesodermo lateral, en tanto que el mesodermo del somita expuesto a altas concentraciones de BMP-4 adopta las características de la placa lateral. El mesodermo intermedio es el precursor del sistema urogenital; sus primeros signos de diferenciación se presentan en las regiones más craneales, donde aparecen fugazmente unos vestigios de la forma primordial del riñon, el **pronefros.** En la región lateral del mesodermo intermedio aparece un **conducto pronéfrico** a cada lado del embrión. El conducto pronéfrico es importante en la organización del desarrollo de gran parte del sistema urogenital adulto, que se forma sobre todo a partir de células de las porciones caudales del mesodermo intermedio (capítulo 15).

Mesodermo de la placa (lámina) lateral

Poco después de la gastrulación, el ectodermo situado por encima del mesodermo más lateral produce BMP-4. Muy poco después, el propio mesodermo lateral comienza a producir BMP-4. Los estudios experimentales han demostrado que esta molécula tiene la capacidad de hacer que el mesodermo, ya sea paraxial o lateral, asuma las propiedades moleculares y celulares del mesodermo lateral. El hecho de que el mesodermo incipiente desarrolle las características de mesodermo paraxial o lateral parece depender de un equilibrio entre influencias medializadoras que emanan de las estructuras axiales (el tubo neural y la notocorda) e influencias lateralizadoras producidas inicialmente por el ectodermo lateral.

El mesodermo de la **placa lateral** se divide pronto en dos capas como resultado de la formación y la coalescencia de los espacios celómicos (cavidad corporal) en su interior (figuras 5-15 B y C). La capa dorsal (superficial), que guarda una estrecha relación con el ectodermo, se llama mesodermo **somático,** y su combinación con el ectodermo se llama **somatopleura** (figura 5-15 D). La capa ventral (profunda), denominada **mesodermo esplácnico,** se asocia íntimamente con el endodermo, y la combinación del endodermo y el mesodermo esplácnico se llama **esplacnopleura.** Las capas del mesodermo somático y esplácnico intraembrionario se continúan con las capas del mesodermo extraembrionario que revisten el saco amniótico y el saco vitelino.

Mientras que las capas del mesodermo somático y esplácnico están formándose, todo el cuerpo del embrión experimenta un proceso de plegamicnto lateral cuyo resultado es la transformación hasta desde las tres capas germinales planas un cilindro, con un tubo de endodermo (intestino) en el centro, una capa de revestimiento externo tubular de ectodermo (epidermis), y una capa intermedia de mesodermo. Esta transformación se produce antes de la aparición de los miembros.

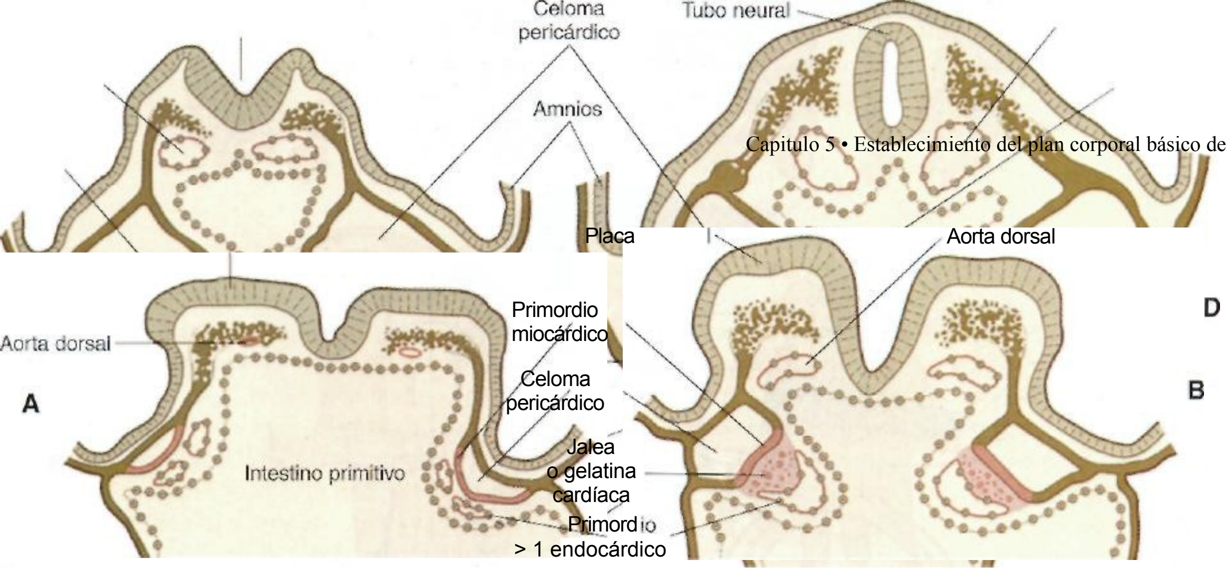
Formación del celoma

Conforme el embrión experimenta el plegamiento lateral, las pequeñas vesículas celómicas que se formaron en el interior del mesodermo lateral se fusionan para formar la cavidad celómica (figura 5-15). Al comienzo el **celoma intraembrionario** se continúa con el **celoma extraembrionario,** pero cuando se termina la fase de plegamiento en cada segmento del embrión, los dos espacios celómicos quedan separados. La última región del embrión que experimenta el plegamiento lateral es el área ocupada por el saco vitelino. En esta área, persisten pequeños canales que conectan los celomas intra y extraembrionario hasta que la pared ventral del cuerpo queda totalmente cerrada.

En el embrión cilindrico, el mesodermo somático constituye las paredes lateral y ventral del cuerpo, y el mesodermo esplácnico forma el mesenterio y la pared del tracto digestivo. El mesodermo somático de la placa lateral también forma el mcsenquima de las yemas de los miembros, que comienzan a aparecer en la cuarta semana de la gestación (figura 9-1).

Mesodermo extraembrionario y tallo de conexión (corporal)

Las delgadas capas del mesodermo extraembrionario que tapizan el amnios y el revestimiento ectodérmico del saco vitelino son continuas con los mesodermos somático y esplácnico, respectivamente (figuras 5-15 A y B). El extremo caudal del embrión se conecta con los tejidos trofoblásticos (futura placenta) a través del **tallo de conexión** (figura 6-1). Conforme el embrión crece y se desarrolla un sistema circulatorio que se hace funcional, los vasos sanguíneos del em-


Celoma
pericárdico
Tubo neural
Amnios
Placa
Aorta dorsal
Aorta dorsal
Primordio
miocárdico
Celoma
pericárdico
Jalea
o gelatina
cardíaca
Primordio
> 1 endocárdico
Intestino primitivo
A
B
D
Placa neural
Surco neural
Aorta dorsal
Intestino anterior
Aorta dorsa
Endocardio

Embrión de dos somitas (cerca de 20 días)

Embrión de cuatro somitas (cerca de 21 días)

Embrión de siete somitas (cerca de 22 días)

Embrión de diez somitas (cerca de 22+ días)

Figura 5-20 Cortes transversales al nivel del corazón en desarrollo desde los 20 hasta los 22 días. A. Embrión de 2 somitas, B. embrión de 4 somitas, C. embrión de 7 somitas, D. embrión de 10 somitas.

brión crecen a través del tallo de conexión para abastecer la placenta, y el tallo mismo se puede definir mejor como el futuro **cordón umbilical.** Al final, el mesodermo extraembrio-nario que tapiza la superficie interna del citotrofoblasto se convierte en el componente mesenquimatoso de la placenta.

Primeras etapas en la formación del sistema circulatorio

A medida que el embrión crece durante la tercera semana, alcanza un tamaño que no permite que la simple difusión distribuya oxígeno y nutrientes a todas sus células o elimine con efectividad todos los productos de desecho. El desarrollo inicial del corazón y el sistema circulatorio es una adaptación embrionaria que permite el rápido crecimiento del embrión al proveerlo de un medio eficiente para la distribución de los nutrientes. El sistema circulatorio se enfrenta con el gran desafío de tener que crecer y remodelarse continuamente para seguir el crecimiento general del embrión a la vez que seguir siendo funcional para cubrir las necesidades de las células embrionarias.

Las primeras fases del desarrollo del sistema circulatorio consisten en la migración del futuro mesodermo del que se va a originar el corazón, a través de la estría primitiva, para formar las áreas del mesodermo esplácnico precardíaco. Las células de esta área expresan genes para dos grupos de factores de transcripción *(Nkx-5* y la familia MEF2) que son importantes para el desarrollo inicial normal del corazón. Las células que forman el corazón pasan por la parte más craneal de la estría primitiva y a la postre contribuyen al tracto de salida del corazón, en tanto que las que pasan por la parte más caudal de la estría primitiva contribuyen al tracto de entrada. De estas áreas del mesodermo cardiogénico, el corazón y los grandes vasos se forman a partir de tubos pares y bilaterales

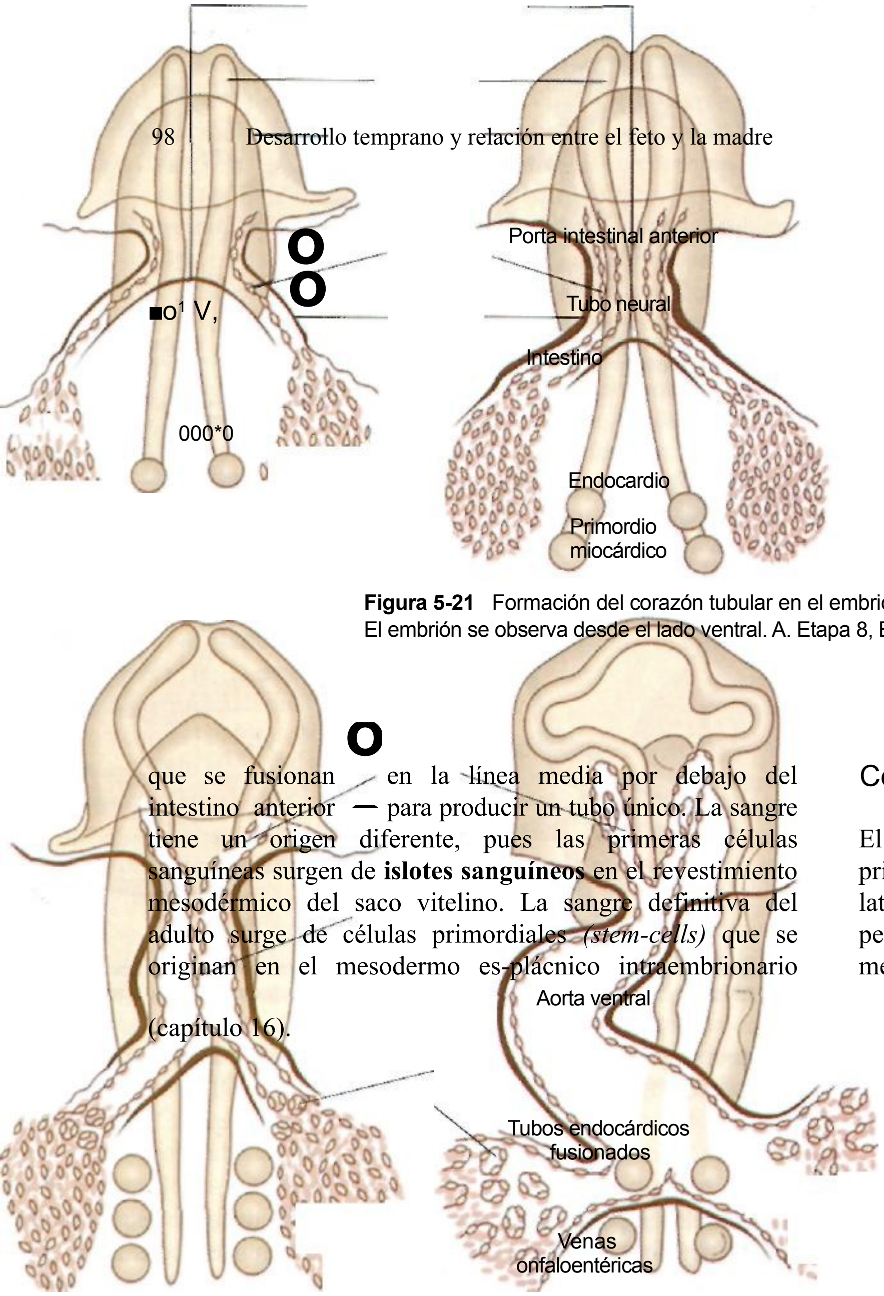

Porta intestinal anterior
Tubo neural
Intestino
Endocardio
Primordio miocárdico
B
Aorta ventral
Tubos endocárdicos fusionados
Venas onfaloentéricas
C

Figura 5-21 Formación del corazón tubular en el embrión de pollo a partir de los primordios pares. El embrión se observa desde el lado ventral. A. Etapa 8, B. etapa 9, C. etapa 10, D. etapa 11.

que se fusionan en la línea media por debajo del intestino anterior para producir un tubo único. La sangre tiene un origen diferente, pues las primeras células sanguíneas surgen de **islotes sanguíneos** en el revestimiento mesodérmico del saco vitelino. La sangre definitiva del adulto surge de células primordiales *(stem-cells)* que se originan en el mesodermo esplácnico intraembrionario (capítulo 16).

Corazón y grandes vasos

El corazón se deriva del mesodermo esplácnico a partir de un primordio tubular bilateral localizado en posición ventrolateral a la faringe primitiva (figura 5-20). Los estudios experimentales en vertebrados inferiores han rastreado el mesodermo precardíaco hasta las etapas más precoces del

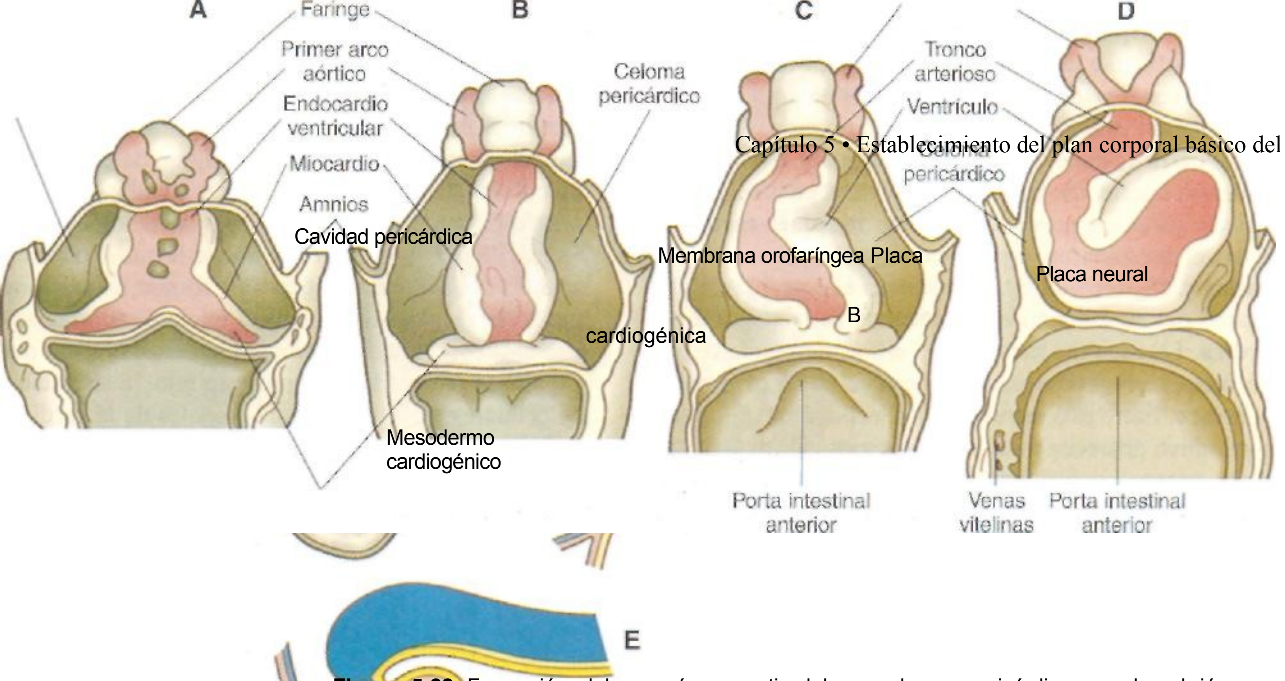

A
Faringe
B
C
D
Primer arco aórtico
Endocardio ventricular
Miocardio
Amnios
Cavidad pericárdica
Celoma pericárdico
Tronco arterioso
Ventrículo
Celoma pericárdico
Membrana orofaríngea Placa
cardiogénica
B
Placa neural
Mesodermo cardiogénico
Porta intestinal anterior
Venas vitelinas
Porta intestinal anterior
E
D

Figura 5-22 Formación del corazón a partir del mesodermo pericárdico en el embrión humano. A. Vista dorsal en un embrión de **18 días,** B a E. cortes sagitales a través de los extremos craneales de embriones de 18 a 22 **días** que muestran la rotación de unos 180 grados del tubo cardíaco primitivo y del pericardio y el crecimiento e incurvación del extremo craneal del embrión.

Tubo cardíaco

Cavidad pericárdica

Primer
arco aórtico"

Figura 5-23 Corazón en forma de S a partir del plegamiento de los tubos cardíacos fusionados en el embrión humano de aproximadamente **21 a 23 días.** A. Embrión de cuatro somitas, B. embrión de 8 somitas, C. embrión de 10 a 11 somitas, D. embrión de 12 somitas.

Celoma
pericárdico

Primordios
auriculares

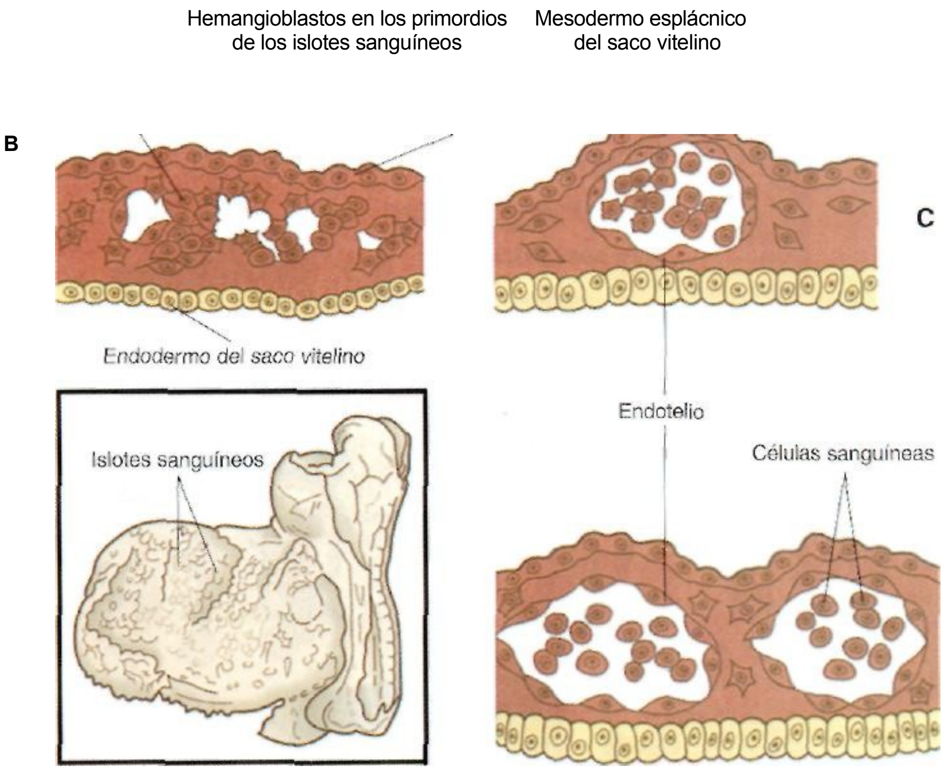

Hemangioblastos en los primordios de los islotes sanguíneos
Mesodermo esplácnico del saco vitelino
B
C
Endodermo del saco vitelino
Endotelio
Células sanguíneas
Islotes sanguíneos

Figura 5-24 Desarrollo de los islotes sanguíneos en el saco vitelino del embrión humano. A. Corte transversal de un embrión humano de diez somitas que muestra la localización de los islotes sanguíneos en el saco vitelino, B a D. etapas sucesivas en la formación de los islotes sanguíneos (tomado de Comer GW: *Carnegie Contr Embryol* 20: 81 -102, 1929).

desarrollo, en las que la región formadora del corazón constituye un área en forma de herradura del mesodermo que se extiende hacia atrás a ambos lados del intestino anterior (figura 5-21). Se ha postulado la existencia de una influencia inductiva proveniente del endodermo vecino para estimular la formación inicial del corazón.

En embriones humanos el mesodermo precardíaco que puede identificarse de forma más precoz es una zona del mesodermo engrosada en forma de medialuna (creciente) y de localización rostral al disco embrionario en gastrulación al comienzo de la tercera semana (figura 5-22). Conforme el mesodermo intermedio comienza a dividirse en las capas **esplácnica** y somática, puede reconocerse una **placa cardiogénica** en el mesodermo esplácnico rostral a la membrana orofaríngea (figura 5-22 B). En esta área el espacio entre las dos capas del mesodermo es el precursor de la **cavidad pericárdica.** La capa del mesodermo esplácnico de la región precardíaca se engruesa para convertirse en el **primordio miocárdico.** Entre esta estructura y el endodermo del intestino primitivo aparecen unas vesículas mesodérmicas aisladas que pronto se fusionan para formar los **primordios endocárdicos** tubulares (figura 5-20 A y B). Los primordios endocárdicos acaban por fusionarse y se convierten en la capa de revestimiento interno del corazón.

A medida que la cabeza del embrión adquiere su forma en virtud de los plegamientos lateral y ventral, los primordios cardíacos bilaterales se juntan en la línea media por delante del intestino y se fusionan para formar un primitivo corazón tubular único. Esta estructura consta de una **capa de revestimiento interna endocárdica** rodeada por una laxa capa de matriz extracelular especializada que desde hace tiempo ha recibido el nombre de **jalea (gelatina) cardíaca** (figura 5-20 C), por fuera de ella se encuentra el **miocardio,** que formará la capa muscular del corazón. La capa de revestimiento externo del corazón, llamada **epicardio,** deriva del primordio **proepicárdico** que está localizado cerca del mesocardio dorsal. Las células que migran desde el proepicardio cubren la superficie del corazón tubular. El corazón tubular está localizado en un espacio conocido como **celoma pericárdico.** Poco después de que se forma el corazón tubular único, comienza a plegarse y a formar un asa característica en forma de S que indica el inicio de su organogénesis para alcanzar la organización en la configuración del corazón adulto (figura 5-23) (en el capítulo 16 se tratan aspectos celulares y moleculares adicionales de la cardiogenesis precoz).

El corazón primitivo no se forma aisladamente. En su extremo caudal los tubos endocárdicos no se fusionan sino que se extienden hacia la parte caudal del cuerpo formando el tracto venoso de entrada del corazón (figura 5-23 A). De forma similar, el tubo endotelial que sale del corazón en su extremo craneal produce arcos vasculares que se incurvan alrededor de la faringe. Las células que migran de la cresta neural forman gran parte de las paredes de estos arcos. Hacia el día 21 ó 22 después de la fecundación, la diferenciación de las células musculares cardíacas del miocardio ha avanzado lo suficiente para permitir que el corazón comience a latir.

Sangre y vasos sanguíneos

La formación de la sangre y los vasos sanguíneos comienza en la pared mesodérmica del saco vitelino así como en la pared del corion fuera del cuerpo del embrión. Estimuladas por una interacción inductiva por el endodermo del saco viteli-

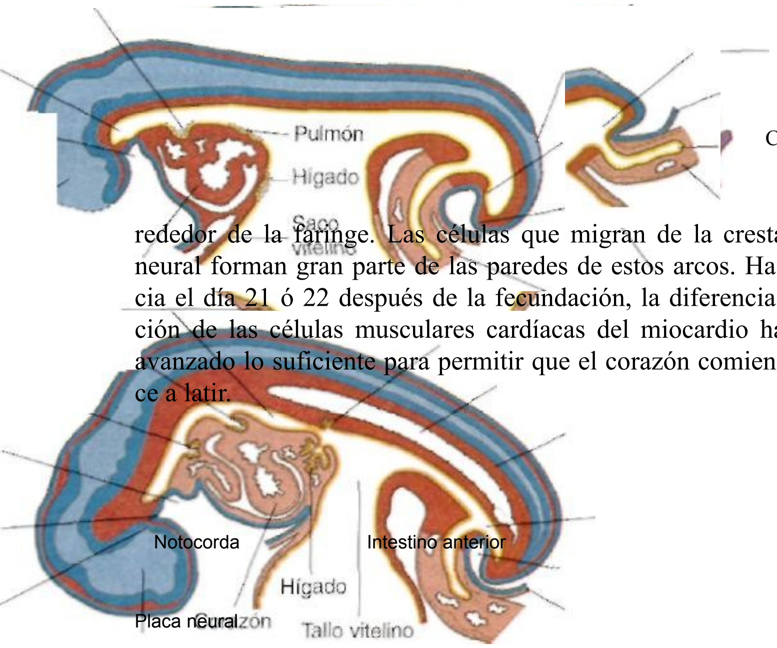

Pulmón
Hígado
Saco vitelino
Notocorda
Intestino anterior
Hígado
Placa neural
Corazón
Tallo vitelino
Nodulo primitivo
Vellosidad coriónica
16 **días**
Primordio cardíaco
B
Islote sanguíneo
Divertículo alantoideo en el tallo de conexión
Membrana orofaríngea
Pliegues neurales empezando a fusionarse
Amnios cortado
Intestino posterior
Porta intestinal posterior
Alantoides
Tallo de conexión
18 días
Corazón
Porta intestina anterior
Celoma pericárdico
Tiroides
Corazón
Tallo de conexión
Páncreas dorsal
Aorta dorsal
Faringe
Estómago
Neuroporo posterior
Notocorda
Estomodeo --É
Lámina cloacal
Alantoides
Yema del pulmón *j*
22 días
Neuroporo anterior
Yema de la cola
Proctodeo
Amnios (cortado)
Tiroides
Estomodeo
Cerebro
Final del primer mes
Bolsa de Rathke
Infundíbulo

Figura 5-25 Cortes sagitales en embriones humanos que muestran el desarrollo inicial del sistema digestivo. A. A los **16 días,** B. a los **18 días, C.** a los **22 días, D. al final** del **primer mes** (tomado de Patten, y éste a su vez de Carlson BM: *Patten's foundations of embryobgy,* 6a. ed., Nueva York, 1996, McGraw-Hill).

no, muchos islotes de sangre, compuestas por células progenituras *(stem-cells)* llamadas **hemangioblastos,** aparecen en el mesodermo esplácnico extraembrionario del saco vitelino (figura 5-24). Como resultado de un mecanismo aún no del todo comprendido, las células centrales de los islotes sanguíneos se convierten en células formadoras de sangre **(hemocitoblastos),** en tanto que las del exterior adquieren las características de las **células de revestimiento endotelial,** que forman las paredes internas de los vasos sanguíneos. Conforme los islotes sanguíneos de la pared del saco vitelino se fusionan, se forman canales vasculares primarios que se extienden hacia el cuerpo del embrión. Se establecen conexiones con los tubos endoteliales procedentes del corazón embrionario y los grandes vasos, y así empieza a adquirir su morfología el sistema circulatorio.

DESARROLLO DE LA CAPA GERMINAL ENDODÉRMICA

El desarrollo de la capa germinal endodérmica se continúa con la transformación de la capa endodérmica intraembrionaria plana en un tubo intestinal, como resultado del plegamicnto lateral del cuerpo del embrión y la flexión ventral de los extremos craneal y caudal del embrión para formar una estructura parecida a una C (figuras 5-15 y 5-25). Una de las importantes consecuencias morfológicas de este proceso de plegamiento es la diferenciación clara entre el saco vitelino y el tubo digestivo.

Al comienzo de la tercera semana, cuando las tres capas germinales del embrión están comenzando a formarse, el endodermo intraembrionario constituye el techo de un saco vitelino casi esférico (figura 5-25). El crecimiento de ambos extremos de la placa neural, en especial el gran crecimiento de la futura región del encéfalo, da como resultado la formación del **pliegue cefálico y** del **pliegue de la cola** a lo largo del plano sagital del embrión. Este proceso, junto con el plegamiento lateral concomitante, da como resultado la formación y delimitación del **intestino anterior y** del **intestino posterior.** Este proceso también comienza a aislar el saco vitelino del intestino propiamente dicho. La secuencia de hechos en la formación del intestino tubular podría asimilarse a una bolsa que se constriñese en la región ventral del embrión, aunque su mecanismo real se debe más al crecimiento global del embrión que a una constricción verdadera. La región de la bolsa imaginaria se convierte en el **tallo de conexión** (también denominado **conducto onfaloentérico** o **vitelino),** con el intestino embrionario arriba y el saco vitelino debajo (figuras 5-15 D y 5-25 D). La porción del intestino que todavía se comunica con el saco vitelino se denomina **intestino medio,** y los puntos de transición entre el intestino medio, cuya zona ventral está abierta, y las regiones intestinales anterior y posterior del intestino se llaman **porta intestinal anterior y posterior** (figura 5-25 B).

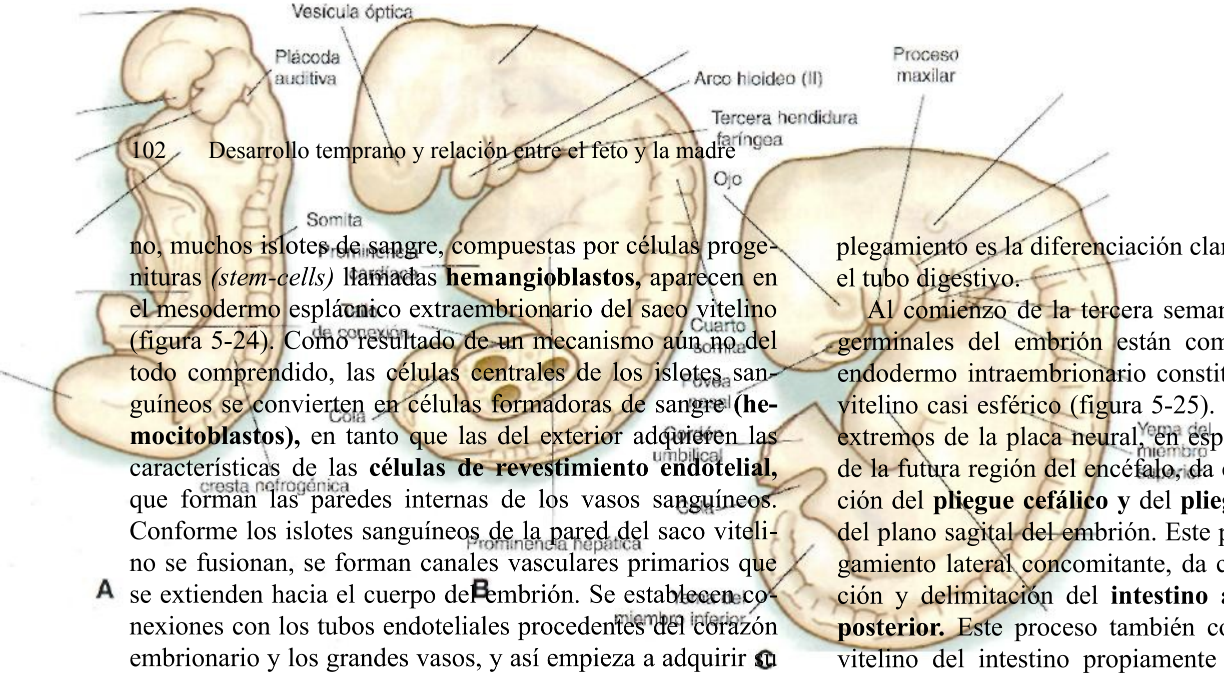

Vesícula óptica
Plácoda auditiva
Arco hioideo (II)
Proceso maxilar
Tercera hendidura faríngea
Ojo
Somita
Prominencia cardíaca
Tallo de conexión
Cuarto somita
Cola
Cordón umbilical
cresta nefrogénica
Cola
Prominencia hepática
Yema del miembro superior
Yema del miembro inferior
A
B
C
Neuroporo anterior
Vesícula auditiva
Arco mandibular (I)
Mitad de la cuarta semana
Final de la cuarta semana
Localización de la vesícula auditiva
Arco mandibular
Hendidura hiomandibular
Arco mandibular (I)
Arco hioideo
Comienzo de la cuarta semana
Arco hioideo (II)
Prominencia cardíaca
Tercer arco branquial
Saco vitelino
Cola
Cuarto arco branquial
Prominencia mesonéfrica
Prominencia cardíaca

Figura 5-26 Desarrollo de la morfología externa de los embriones humanos durante el período inicial de la organogénesis. A. **Comienzo de la cuarta semana, B. mitad de la cuarta semana, C. final de la cuarta semana.**

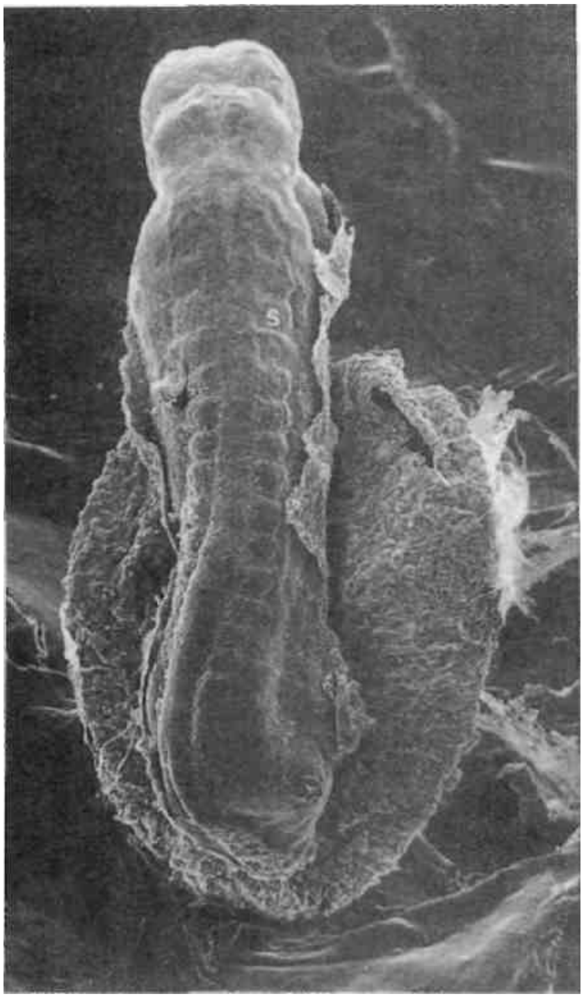


Figura 5-27 Microfotografía electrónica de barrido de un embrión humano de 3 mm y de aproximadamente 26 días de edad. S: somita (tomado de Jirásek JE: *Atlas oí human prenatal morphogenesis,* Amsterdam, 1983, Martinus Nijhoff).

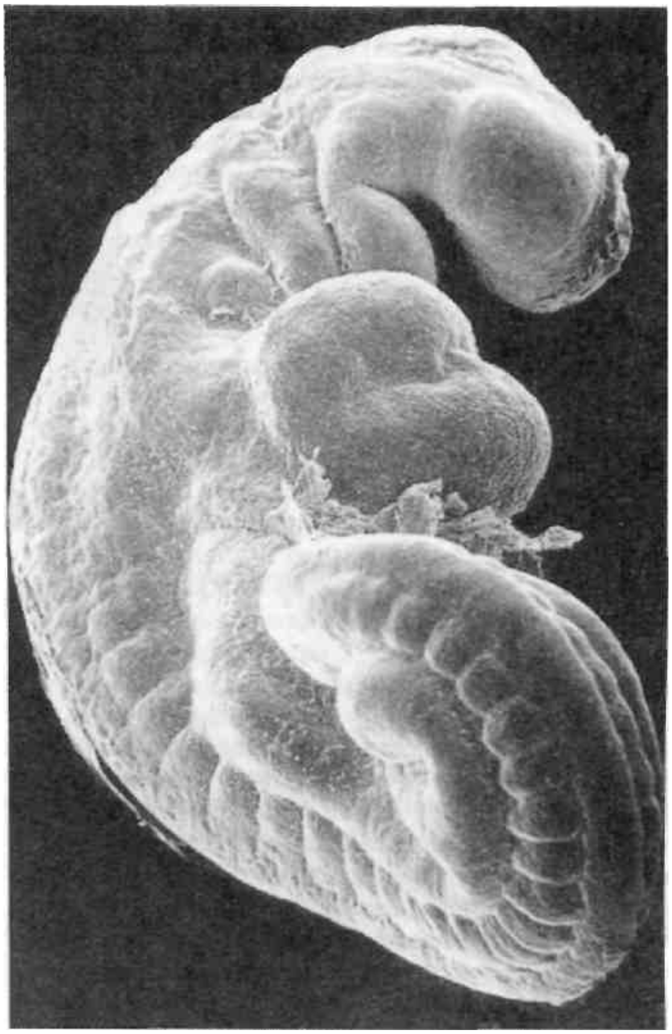


Figura 5-29 Microfotografía electrónica de barrido de un embrión humano de 4 mm, de aproximadamente 30 días de edad. 1 a 3, arcos branquiales. C: corazón (tomado de Jirásek JE: *Atlas oí human prenatal morphogenesis,* Amsterdam, 1983, Martinus Nijhoff).

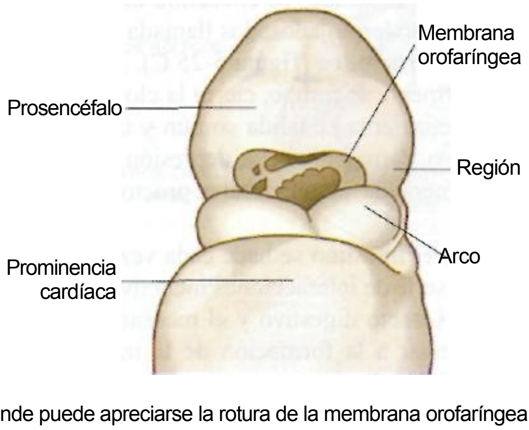


Figura 5-28 Cara de un embrión humano durante la cuarta semana donde puede apreciarse la rotura de la membrana orofaríngea.

Los límites endodérmicos de la porta intestinal anterior y posterior también son lugares de la expresión de la molécula de señales *sonic hedgehog.* En la porta intestinal posterior la aparición del *sonic hedgehog* en el endodermo va seguida en corto tiempo por la expresión de otra molécula de señales, la BMP-4 (tabla 5-2). Esto a su vez va seguido por la aparición de un gradiente de expresión mesodérmica de los grupos parálogos 9-13 de los genes *Hox* (figura 5-5 donde aparece una ilustración de los grupos parálogos), de los cuales el *Hox-d-9* se expresa en localización más craneal y el *Hox-d-13* se expresa en localización más caudal, cerca de la cloaca. Esta distribución de la expresión de los genes *Hox* asociada con la formación del intestino posterior recuerda la que ya se describió para la formación precoz de la región del prosencéfalo (pág. 91). Es probable que este gradiente sea fundamental para guiar la diferenciación regional del intes-

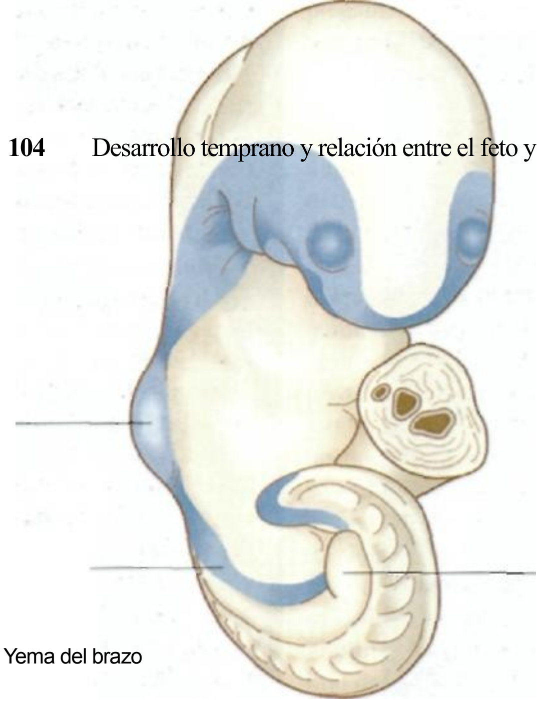


Figura 5-30 Vista ventrolateral de un embrión humano de 30 somitas (4,2 mm) que muestra el anillo engrosado de ectodermo *(azul).* La porción del anillo que queda entre las yemas de los miembros superiores e inferiores es la cresta woiffiana (basado en estudios de O'Rahilly R, Gardner E: *Anat Embryol* 148: 1-23,1975).

tino porque más adelante en el desarrollo el mesodermo asociado al intestino es capaz de inducir al endodermo indiferenciado a formar estructuras específicas relacionadas con el nivel craneocaudal del mesodermo.

La extremidad anterior del intestino anterior permanece transitoriamente sellado por una doble capa de ectodermo y endodermo adosadas llamada **membrana orofaríngea** (figura 5-25 B). Esta membrana separa la futura boca **(estomodeo),** que está tapizada por ectodermo, de la **faringe,** la parte del intestino anterior que está tapizada por endodermo. Sin la presencia de una capa intermedia de mesodermo, esta capa doble de dos hojas epiteliales es muy débil y rápidamente se rompe. El rápido crecimiento de la región cefálica, junto con la constricción de la región ventral, tiene un gran efecto topográfico sobre la región cardíaca en rápido crecimiento. En el embrión joven los primordios cardíacos están localizados por encima del intestino primitivo. Sin embargo, las fuerzas que dan lugar al intestino tubular hacen que los primordios cardíacos se plieguen 180 grados en dirección craneocaudal al tiempo que los tubos cardíacos pares se desplazan uno hacia el otro y hacia la línea media ventral (figura 5-22).

En la región del intestino posterior el crecimiento del cuerpo del embrión no es tan grande como en el extremo craneal; sin embargo, también se produce un plegamiento ventral aunque menos exagerado. Mientras se inicia la yema de la cola, una evaginación procedente del intestino posterior se extiende hacia el interior del mesodermo del tallo de conexión. Esta evaginación se llama alantoides (figura 5-25 B). En la mayoría de los mamíferos y las aves la alantoides representa una gran adaptación estructural para el intercambio de gases y la expulsión de desechos urinarios. Sin embargo, a causa de la efectividad de la placenta, la alantoides nunca se convierte en una estructura importante en el embrión humano. No obstante, debido a los vasos sanguíneos que se asocian con ella, sigue siendo una parte vital del vínculo entre el embrión y la madre (capítulo 6).

Por debajo de la alantoides se encuentra otra capa doble de ectodermo y endodermo adosados llamada lámina cloacal o membrana proctodea (figura 5-25 C). Esta membrana, que posteriormente se rompe, cierra la cloaca, que en el embrión joven representa la salida común y única para los sistemas digestivo y urogenital. La depresión situada en la superficie por fuera de la membrana proctodea se llama proctodeo.

A medida que el intestino se hace cada vez más tubular, se producen una serie de interacciones inductivas locales entre el epitelio del tracto digestivo y el mesénquima circundante que dan lugar a la formación de la mayoría de las principales glándulas digestivas y endocrinas (por ejemplo, las salivales, la tiroides, el páncreas), el sistema respiratorio y el hígado. En la región del estomodeo, una inducción entre el prosencefalo y el ectodermo del estomodeo, provoca la formación de la hipófisis anterior (adenohipófisis) (en los capítulos 13 y 14 se tratan en más detalle estos órganos).

ESTRUCTURA BÁSICA DEL EMBRIÓN DE CUATRO SEMANAS

Apariencia macroscópica

Hacia el final de la cuarta semana del embarazo el embrión, que en este momento sólo mide 4 mm de longitud, ha establecido los rudimentos de la mayor parte de los órganos a excepción de los miembros (que aún están ausentes) y el sistema urogenital (del que sólo se han desarrollado las primeras trazas de los riñones embrionarios). Visto desde afuera, el embrión tiene forma de C, y muestra una hilera prominente de somitas situados a lo largo y a ambos lados del tubo neural (figuras 5-26 y 5-27). Con excepción de los rudimentos de los ojos y los oídos y la membrana orofaríngea, que está comenzando a romperse (figura 5-28), la cabeza carece relativamente de rasgos. En la región cervical son prominentes los **arcos branquiales** (figuras 5-26 B y C y 5-29). El tallo de conexión todavía ocupa una parte importante de la pared ventral del cuerpo y, por encima del tallo de conexión, el corazón y el hígado ocasionan abultamien-tos prominentes en el contorno de la pared ventral del cuerpo. Por detrás del tallo de conexión, el cuerpo se une a la cola de forma algo espiral, que es evidente en los embriones de esta edad.

Otro aspecto importante pero poco entendido de los embriones de esta edad es la presencia de un anillo de ectodermo engrosado, llamado cresta wolffiana, que rodea lateralmente el cuerpo embrionario (figura 5-30). Su función aún no se conoce del todo, pero en ella se forman los primordios de muchas estructuras (por ejemplo, la nariz, el ojo, el oído interno, los arcos branquiales y los miembros) que requieren interacciones tisulares para su desarrollo inicial. Todavía no se ha determinado el papel que el ectodermo engrosado pueda jugar en la organogénesis inicial.

Sistema circulatorio

A las cuatro semanas de edad, el embrión tiene un corazón funcional de dos cámaras y un sistema vascular sanguíneo que consta de tres arcos circulatorios separados (figura 5-31). El primero, el **arco circulatorio intraembrionario,** se organiza de forma similar a como lo hace el de los peces. Un tracto aórtico ventral de salida desde el corazón que se divide en una serie de arcos aórticos que pasan rodeando la faringe a través de los arcos branquiales y luego se reúnen en una aorta dorsal pareada en la parte dorsal que distribuye la sangre a todo el cuerpo. Un sistema de venas cardinales recoge la sangre y la regresa al corazón a través de un tracto común de entrada.

El segundo arco, que recibe el nombre de **arco vitelino u onfaloentérico,** es principalmente un asa circulatoria extraembrionaria que irriga el saco vitelino (figura 5-31). El tercer arco circulatorio, también extraembrionario, consta de los vasos asociados con la alantoides. En los seres humanos, este tercer arco consta de los **vasos umbilicales,** que transcurren a lo largo del tallo de conexión y se distribuyen en una complicada red en la placenta y en los tejidos corióni-

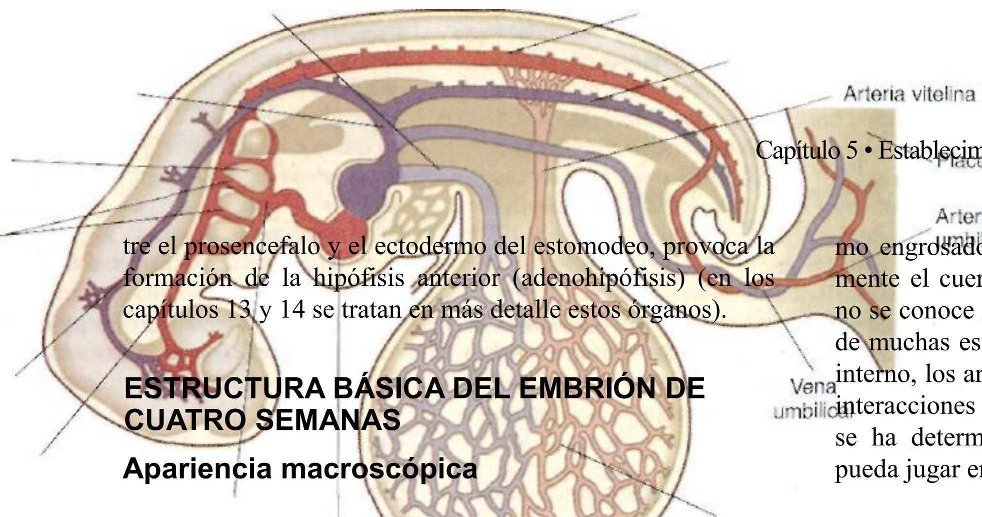


Figura 5-31 Arcos circulatorios básicos en el embrión humano de 4 semanas.

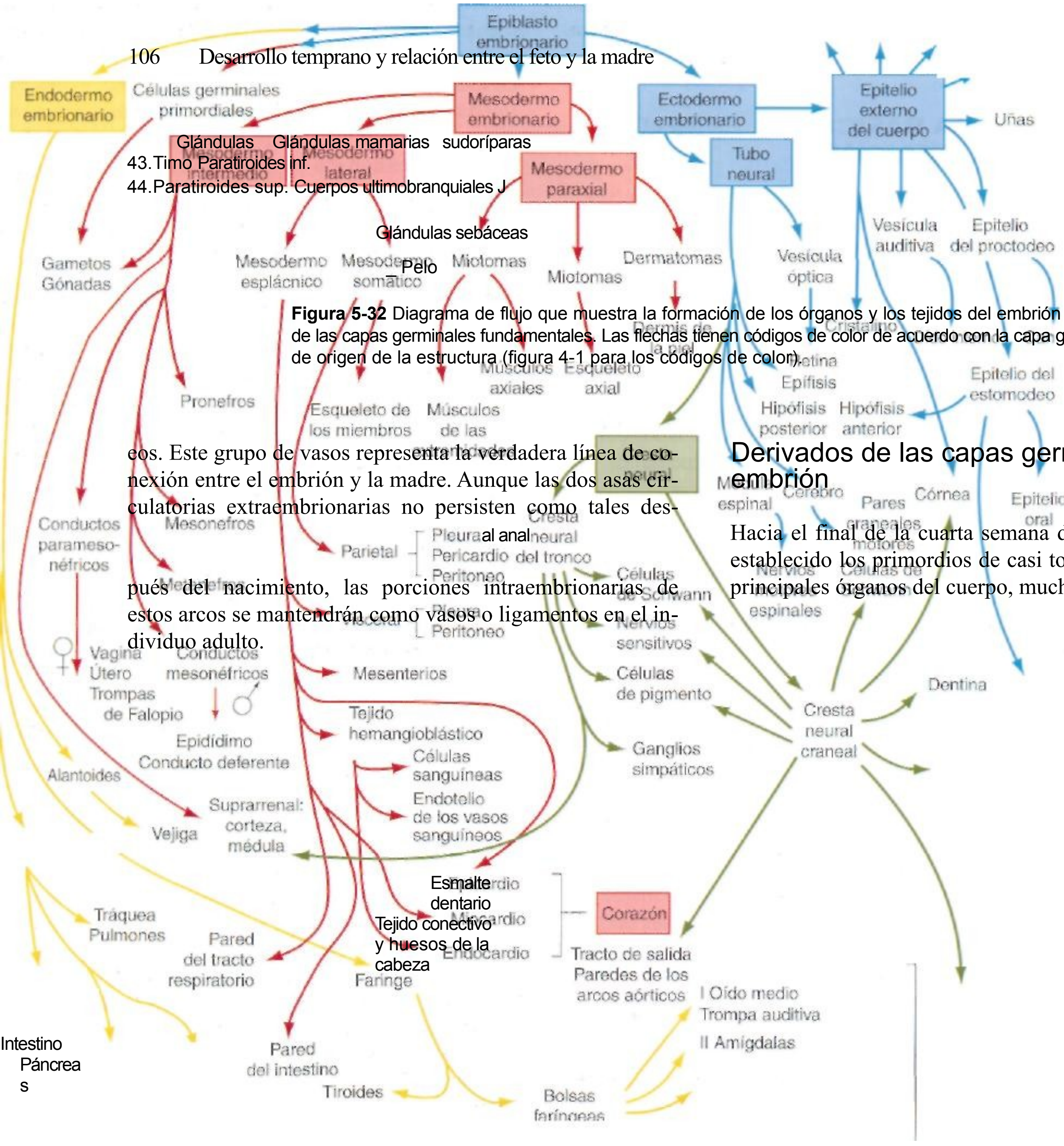

Epiblasto embrionario
Endodermo embrionario
Células germinales primordiales
Mesodermo embrionario
Ectodermo embrionario
Epitelio externo del cuerpo
Uñas
Mesodermo intermedio
Mesodermo lateral
Mesodermo paraxial
Tubo neural
Glándulas sudoríparas
Glándulas mamarias
Glándulas sebáceas
Pelo
Vesícula auditiva
Epitelio del proctodeo
Gametos
Gónadas
Mesodermo esplácnico
Mesodermo somático
Miotomas
Miotomas
Dermatomas
Vesícula óptica
Dermis de la piel
Cristalino
Retina
Epífisis
Músculos axiales
Esqueleto axial
Pronefros
Esqueleto de los miembros
Músculos de las extremidades
Hipófisis posterior
Hipófisis anterior
Epitelio del estomodeo
Epitelio anal
Cresta neural
Médula espinal
Cerebro
Pares craneales motores
Córnea
Epitelio oral
Conductos paramesonéfricos
Mesonefros
Parietal
Pleura
Pericardio
Peritoneo
Cresta neural del tronco
Células de Schwann
Nervios motores espinales
Células de sostén
Metanefros
Visceral
Pleura
Peritoneo
Nervios sensitivos
Vagina
Útero
Trompas de Falopio
Conductos mesonéfricos
Mesenterios
Células de pigmento
Cresta neural craneal
Dentina
Esmalte dentario
Epidídimo
Conducto deferente
Tejido hemangioblástico
Células sanguíneas
Endotelio de los vasos sanguíneos
Ganglios simpáticos
Alantoides
Vejiga
Suprarrenal: corteza, médula
Pericardio
Miocardio
Endocardio
Corazón
Tracto de salida
Paredes de los arcos aórticos
Tejido conectivo y huesos de la cabeza
Tráquea
Pulmones
Pared del tracto respiratorio
Faringe
I Oído medio
Trompa auditiva
II Amígdalas
43. Timo
Paratiroides inf.
44. Paratiroides sup.
Cuerpos ultimobranquiales
Intestino
Páncreas
Hígado
Tracto digestivo
Pared del intestino
Tiroides
Bolsas faríngeas
Estroma de los derivados de la bolsa faríngea

Figura 5-32 Diagrama de flujo que muestra la formación de los órganos y los tejidos del embrión a partir de las capas germinales fundamentales. Las flechas tienen códigos de color de acuerdo con la capa germinal de origen de la estructura (figura 4-1 para los códigos de color).

eos. Este grupo de vasos representa la verdadera línea de conexión entre el embrión y la madre. Aunque las dos asas circulatorias extraembrionarias no persisten como tales después del nacimiento, las porciones intraembrionarias de estos arcos se mantendrán como vasos o ligamentos en el individuo adulto.

Derivados de las capas germinales del embrión

Hacia el final de la cuarta semana del desarrollo, ya se han establecido los primordios de casi todas las estructuras y los principales órganos del cuerpo, muchos de ellos como resultado de interacciones locales inductivas. Cada una de las capas germinales del embrión contribuye a la formación de muchas de estas estructuras. La figura 5-32 resume los orígenes en las capas germinales de la mayor parte de las principales estructuras del cuerpo del embrión. El propósito de esta figura es servir de guía que permita ver las estructuras que se están estudiando en el contexto del cuerpo como un todo en vez de algo que debiera memorizarse en esta etapa. Los estudiantes han encontrado que una tabla como esta es útil para el repaso al final de un curso de embriología.

RESUMEN

- Hay pruebas crecientes de que el plan básico del cuerpo de los embriones de los mamíferos está bajo el control de muchos de los mismos genes que se han identificado como controladores de la morfogénesis de la *Drosophila.* En estas especies los ejes básicos se fijan a través de la acción de genes efectores maternos. Entonces se activan las baterías de genes de segmentación *(gap genes, pair-rules* y polaridad segmentaria). A continuación dos grupos de genes homeóticos confieren un carácter morfogenético específico a cada segmento del cuerpo. A causa de su naturaleza reguladora, los embriones de los mamíferos no son controlados de forma tan rígida por las instrucciones genéticas como la *Drosophila.*
- El *homeobox,* es una región altamente conservada de 183 pares de bases, se encuentra en multitud de genes diferentes en casi todos los animales. La proteína del *homeobox* es un factor de transcripción. Los genes que contienen *homeobox* se organizan a lo largo del cromosoma en un orden específico y se expresan a lo largo del eje craneocaudal del embrión en el mismo orden. La activación de los genes *homeobox* puede implicar interacciones con otros agentes con actividad morfogenética, como el ácido retinoico y el TGF-B.
- Muchas de las moléculas que controlan el desarrollo pueden incluirse en varios grupos. Uno de ellos es el de los factores de transcripción, del cual los productos de los genes que contienen *homeobox* son sólo uno de los muchos tipos. Una segunda categoría es el grupo de moléculas de señal o de activación, muchas de las cuales son responsables de interacciones inductivas. Algunos de estos son miembros de grandes familias como las de TGF-B y FCF. Una clase muy importante de moléculas de señal es la de las proteínas *hedgehog* que median las actividades de muchas zonas importantes de organización del embrión joven. Las moléculas de señal interactúan con las células diana mediante la unión a receptores específicos de superficie o citoplásmicos. Estos receptores representan los elementos iniciales de las complejas vías de transducción de señales, que convierten la señal en un suceso intracelular que provoca nuevos patrones de expresión genética en las células diana.
- La respuesta de las células ectodérmicas dorsales a la inducción primaria es engrosarse, y formar la placa neural. La neurulación consiste en el plegamiento lateral de la placa neural en puntos de bisagra para formar un surco neural. Los lados opuestos del epitelio engrosado del surco neural se unen para formar el tubo neural. Los extremos craneal y caudal del tubo neural, que transitoriamente permanecen sin unirse, son los neuroporos anterior y posterior.

En dirección craneal, el tubo neural se subdivide en un encéfalo primitivo de tres partes que son el prosencéfalo, el mesencé-falo y el rombencéfalo. La parte caudal del encéfalo primitivo también se subdivide en segmentos llamados *neurómeros,* de los cuales los rombómeros son los más prominentes. En los rombómeros se expresan genes *homeobox* específicos en un orden regular.

Conforme el tubo neural se cierra, las células de la cresta neural emigran del epitelio neural y se extienden por todo el cuerpo a lo largo de vías bien definidas. Las inducciones secundarias que actúan sobre el ectodermo en la región craneal tienen como resultado la formación de varios pares de plácodas ectodérmicas, que son las precursoras de los órganos de los sentidos y los ganglios sensitivos de los pares craneales. El mesodermo embrionario se subdivide en tres columnas cra-neocaudales: los mesodermos paraxial, intermedio y de la placa lateral. El mesodermo paraxial es el tejido precursor de los pares de somitas y somitómeros. Como resultado de una compleja serie de interacciones inductivas que implican a muchas moléculas de señal, los somitas epiteliales se subdividen en es-clerotomas (precursores de los cuerpos vertebrales) y dermo-miotomas, que a su vez forman dermatomas (precursores de la dermis) y miotomas (precursores de los músculos axiales). En otras subdivisiones posteriores, las células precursoras de los músculos de los miembros se encuentran en las mitades laterales de los somitas y las células precursoras de los músculos axiales se encuentran en las mitades internas. La mitad caudal de un esclerotoma se une a la mitad craneal del siguiente somi-ta caudal para formar un cuerpo vertebral único. El mesodermo intermedio forma los órganos del sistema urogenital. El mesodermo de la placa lateral se divide para formar el mesodermo somático (asociado con ectodermo) y el mesodermo esplácnico (asociado con endodermo). El espacio entre ellos dará lugar al celoma. La yema de la extremidad surge del mesodermo de la placa lateral, y el mesodermo extraembrionario forma el tallo de conexión.

Las células y los vasos sanguíneos se forman inicialmente a partir de islotes sanguíneos localizados en la pared mesodérmica del saco vitelino. El corazón, que se origina a partir de una región de mesodermo esplácnico en forma de herradura situada anterior a la membrana orofaríngea, se forma a partir de dos tubos, uno a cada lado del intestino anterior. Conforme el intestino anterior adquiere su forma, los dos tubos cardíacos se fusionan para formar un corazón tubular único, que comienza a latir unos 22 días después de la fecundación. El endodermo embrionario al comienzo forma el techo del saco vitelino. A medida que el embrión experimenta el plegamiento lateral, el intestino endodérmico forma tubos craneal y caudal (intestino anterior e intestino posterior), pero la región intermedia (intestino medio) permanece abierta y comunica con el saco vitelino en la región ventral. La especificación regional del intestino comienza con las señales del *sonic hedgehog* desde el endodermo de las portas intestinales, que producen gradientes de expresión de gen *Hox* en el mesodermo vecino. Conforme el intestino tubular sigue desarrollándose, la conexión del saco vitelino se estrecha para dar lugar al tallo vitelino. La futura boca (estomodeo) está separada del intestino anterior por la membrana orofaríngea. y el intestino posterior está separado del proctodeo por la membrana cloacal. Otra eva-ginación ventral procedente del intestino posterior es la alantoides, que en muchos animales es una adaptación para la eliminación de desechos urinarios y respiratorios. ■ En el embrión de 4 semanas de edad, el sistema circulatorio incluye un corazón funcional de dos cámaras y un sistema sanguíneo vascular que consta de tres arcos circulatorios. Además de la circulación intraembrionaria, están presentes el arco circulatorio vitelino extraembrionario, que irriga al saco vitelino, y la circulación umbilical, que se asocia con la alantoides e irriga la placenta.

PREGUNTAS DE REPASO

1. El esclerotoma surge de células que estaban localizadas en:
   A. La notocorda
   B. El mesodermo paraxial
   C. El mesodermo Intermedio
   D. El mesodermo lateral
   E. Ninguna de las anteriores
2. La placa cardiogénica surge de:
   A. El endodermo embrionario
   B. El mesodermo somático
   C. El mesodermo esplácnlco
   D. El mesodermo intermedio
   E. La cresta neural
3. ¿A partir de qué estructura un agente inductor estimula la transformación del esclerotoma epitelial en mesénquima secundario?
   A. La cresta neural
   B. El somita
   C. Las plácodas ectodérmicas
   D. El endodermo embrionario
   E. La notocorda
4. ¿Cuál de las siguientes estructuras en el embrión no es segmentada?
   A. Los somitómeros
   B. Los neurómeros
   C. La notocorda
   D. Los somitas
5. El mesodermo intermedio es el precursor de:
   A. El sistema urogenital
   B. El corazón
   C. Los somitas
   D. La pared del cuerpo
   E. Los cuerpos vertebrales

45. ¿Qué es un *homeobof?*
46. ¿Qué fuerzas intervienen en el plegamiento de la placa neural para formar el tubo neural?
47. ¿Qué papel desempeñan los neurómeros en la formación del sistema nervioso central?
48. ¿De qué estructuras surgen las células que forman el músculo esquelético?
10. ¿En dónde se forman las primeras células sanguíneas del embrión?

REFERENCIAS

Alvarez 1S, Schoenwolf GC: Expansión of surfacc cpithelium provides the major cxtrinsic forcé for bending of the neural píate, *J Exp Zoo!* 261:340-348,1992.

Amthor H *et al:* The expression and rcgulation *oífollistatin* and *afottistatin-fike* gene during avian somite compartmentalization and myogenesis, *Dev Biol* 178:343-362,1996.

Bergquist H: Studies on the cerebral tube in vertebrates the neuromeres, *Acta Zool* 33:117-187,1952. Brand-Saberi B and others The formation of somite compartments in
the avian cmbryo, *Int J Dev Biol* 40:411 -420,1996. Christ B *el al.:* Segmentation of the vertébrate body, *Anal Embryol*
197:1-8,1998. DcRobertis EM, Oliver G, Wright CVE: Homeobox genes and the vertébrate body plan, &i *Am* 263(1):46-52,1990.
Dietrich S, Schubert FR, Lumsden A: Control of dorsoventral pattern in the chick paraxial mesoderm, *Development* 124:3895-3908, 1997. Duboule D, ed.: *Guidebook to the homeobox genes,* Oxford, Inglaterra,
1994, Oxford University Press. Fishman MC, Chien KR: Fashioning the vertébrate heart earliest
embryonic dccisions, *Development* 124:2099-2117,1997. French V *et al.:* Mechanisms of segmentation, *Development* 104
(suppl): 1-254, 1980. Gehring W J: Homeotic genes, the homeobox, and the spatial organizaron of the embryo, *Harvey Lect* 81:153-172,1987. Graham A, Papalopulu N, Krumlauf R: The murine and *Drosophila*
homeobox gene complcxes have common features of organization and expression, *Cell* 57:367-378,1989. Hammcrschmidt M, Brook A, McMahon AP The world according to
hedgehog, *Trenas Genet* 13:14-21,1997. Jacobson AG: Somitomeres: mesodermal segments of the head and
trunk. En Hanken J., Hall BK, eds.: *Theskull,* vol. *I, Development,* Chicago, 1993, University of Chicago Press. Jacobson AG, Sater AK: Features of embryonic induction, *Development* 104:341-359,1988. Johnson RL, Tabin C: The long and short of hedgehog signaling, Cell
81:313-316,1995. Kingsley DM The TGF-P supcrfamily new members, new receptors,
and new genetic tests of function in different organisms, *Genes Dev* 8:133-146,1994. Lassar AB, Munsterberg AE: The role of positive and negative signáis
in somite patterning, *Curr Opin Newobiol* 6:57-63,1996. Lobe CG: Transcription factors and mammalian development, *Curr Topics Dev Biol* 27:351-382,1992. Lumsden A, Krumlauf R: Patterning the vertébrate neuraxis, *Science*
274:1109-1115,1996. Marcllc C, Stark MR, Bronner-Fraser M: Coordínate actions of
BMPs, Wnts, Shh and Noggin medíate patterning of the dorsal somite, *Development* 124:3955-3963, 1997. Mavillio F: Rcgulation of vertébrate homeobox-containing genes by
morphogens, *Eur JBiochem* 212:273-288,1993. McGinnis W, Krumlauf R: Homeobox genes and axial patterning, *Cell*
68:283-302,1992. McMahon AP: The *Wnt* family of developmental regulators, *Trenas*
Genet 8:236-242,1992 Meier S: Development of the chick embryo mcsoblast formation of the
embryonic axis and cstablishment of the embryonic pattern, *Dev* 5/0/73:24-45, 1979. Morris-Kay G Retinoic acid and development, *Pathobiology* 60
264-270, 1992. Müller F, O'Rahilly R: The timing and sequence of appearance of neu-
romeres and their derivatives in staged human embryos. *Acta Anat* 158:83-99, 1997.

Murtha MT, Leckman JF. Ruddle FH: Detection of homeobox genes in development and evolution, *Proc Nati Acad Sci* USA 88:10711-10715, 1991.

Nusse R, Varmus HE: *Wnt* genes, *Celt* 69:1073- 1087, 1992.

O'Rahilly R, Muller F The origin of the ectodermal ring in staged human embryos of the first 5 weeks, *ActaAnat* 122:145-157, 1985.

Ordahl CP, Le Douarin NM: Two myogenic lineages within the developing somite, *Development* 114:339-353, 1992.

Pourquie O *et ai:* Lateral and axial signáis involved in avian somite patterning a role for BMP4, *Cell* 84:461-471, 1996.

Prior HM, Walter MA: Sox genes architeets of development, *Mol Med* 2:405-412, 1996.

Robcrts DJ *et al.:* Sonic hedgehog is an endodermal signal inducing *Bmp-4* and *Hox* genes during induction and regionalization of the chick hindgut, *Development* 121:3163-3174, 1995.

Rubcnstein J LR *et ai:* The embryonic vertébrate forebrain the prosomeric model, *Science* 266:578-580, 1994.

Sasai Y, De Robertis EM: Ectodermal patterning in vertébrate embryos, *Dev Biol* 182:5-20, 1997.

Schoenwolf GC Histological and ultrastructural studies of secondary ncurulation in mouse embryos, *Am JAnat* 169:361-376, 1984.

Schoenwolf GC: Mechanisms of ncurulation traditional viewpoint and recent advances, *Development* 109 243-270, 1990.

Scott MP: Vertébrate homeobox nomenclature, *Cell* 71:551-553,1992.

Smith JL, Schoenwolf GC: Neurulation: coming to closure, *Trenas Neurol Sci* 20:510-517, 1997.

Sosic D *et ai:* Regulation of*paraxis* expression and somite formation by ectoderm- and neural tube-derived signáis, *Dev Biol* 185:229-243, 1997.

Tam PPL, Meier S, Jacobson AG: Differentiation of the metameric pattern in the embryonic axis of the mouse. II. Somitomeric organization of the presomitic mesoderm, Differentiation 21:109-122, 1982.

Tonegawa *A.et ai:* Mesodermal subdivisión along the niediolateral axis in chicken controlled by different concentrations of BMP-4, *Development* 124:1975-1984, 1997.

Vaage S: The segmentation of the primitive neural tube in chick embryos *(Gallus domesticus), Adv Anat Embryol Cell Biol* 41(3): 1-88, 1969.

van den Heuvel M, Ingham PW: "Smoothing" the path for hedgehogs, *Trenas Cell Biol* 6:451 -453, 1996.

Wehr R, Gruss P: Pax and vertébrate development, *IntJ Dev Biol* 40: 369-377, 1996.

Wilkie AOM *et ai:* Functions of FGFs and their receptors, Curr *Biol* 5:500-507, 1995.

Williams BA, Ordahl CP:Emergence of determined myotome precursor cells in the somite, *Development* 124:4983-4997, 1997.

Wright CV *et ai:* Interference with function of a homeobox gene in *Xenopus* embryos produces malformations of the anterior spinal cord, *Cell* 59:81-93, 1989.

Yamaguchi A: Regulation of differentiation pathway of skeletal mesenchymal cells in cell lines byTGF-p superfamily, *Semin Cell Biol* 6:165-173, 1995.

6J

PLACENTAS Y MEMBRANAS EXTRAEMBRIONARIAS

Uno de los rasgos más característicos y sobresalientes del desarrollo embrionario humano es la íntima relación entre el embrión y la madre. El óvulo fecundado de los mamiferos no tiene vitelio. Para sobrevivir y crecer durante la vida intrauterina, el embrión ha de mantener una relación en esencia parasitaria con el cuerpo de la madre para adquirir el oxígeno y los nutrientes y eliminar los desechos. También tiene que evitar que el sistema inmunológico de su receptora lo rechace como un cuerpo extraño. La placenta y las membranas extraembrionarias que rodean al embrión y sirven como interfase entre el embrión y la madre satisfacen estos exigentes requisitos.

Los tejidos que componen la interfase fetomaterna **(placenta y corion)** son derivados del **trofoblasto** que se separa de la masa celular interna y rodea a los precursores celulares del embrión aun mientras el embrión está en segmentación y desciende por la trompa uterina hacia su lugar de implantación en la pared uterina (figura 3-17). Otros tejidos extraembrionarios se derivan de la masa celular interna. Éstos incluyen el **amnios** (un derivado ectodérmico), que forma una cápsula protectora llena de líquido alrededor del embrión; el **saco vitelino** (derivado del endodermo), que en los embriones de los mamíferos ya no cumple una función nutritiva primaria, la **alantoides** (derivado del endodermo) que se asocia con la eliminación de los desechos del embrión; y el **mesodermo extraembrionario,** que forma el cordón umbilical, el tejido conectivo que sustenta a las membranas extraembrionarias, y los vasos sanguíneos que las irrigan.

TEJIDOS EXTRAEMBRIONARIOS

Amnios

El origen de la cavidad amniótica dentro del ectodermo de la masa celular interna en el embrión durante la fase de implantación se describió en el capítulo 4 (figuras 3-17 y 4-2). Conforme el embrión experimenta el plegamiento lateral y la incurvación cefalocaudal, la membrana amniótica rodea el cuerpo del embrión como un globo lleno de líquido (figura 6-1), lo que permite que el embrión esté suspendido en un medio líquido durante todo el embarazo. El líquido amniótico sirve para amortiguar las presiones mecánicas a las que pudiese estar sometido el feto; además, el crecimiento, permite los movimientos fetales normales y protege al feto de las adherencias.

La delgada membrana amniótica consta de una única capa de células del ectodermo extraembrionario tapizadas por una capa no vascularizada de mesodermo extraembrionario. Al mismo ritmo que el crecimiento fetal, la cavidad amniótica se expande de manera continua hasta que su contenido líquido alcanza un volumen de casi 1.000 mL hacia las semanas 33 a 34 del embarazo (figura 6-2).

En muchos aspectos, el líquido amniótico puede considerarse como un transudado diluido del plasma materno, pero el origen y la dinámica del intercambio del líquido amniótico son complejos y no han sido aclarados del todo. Parece haber dos fases en la producción del líquido amniótico. La primera fase comprende las 20 primeras semanas de embarazo, durante las cuales la composición del líquido amniótico es bastante similar a la de los líquidos fetales. Durante este período, la piel del feto no está queratinizada, y hay pruebas de que los líquidos y electrólitos pueden difundirse libremente a través de la piel del embrión de la piel. Además, la misma membrana amniótica segrega líquido y los componentes del suero materno pasan a través de la membrana amniótica.

Conforme avanza el embarazo (en especial después de la semana 20, cuando la epidermis fetal comienza a queratinizarse), se producen cambios en el origen del líquido amniótico. No hay datos condordantes en cuanto a los orígenes (y las contribuciones relativas) del líquido amniótico durante la segunda mitad del embarazo. En su formación, hay contribuciones crecientes a lo largo del embarazo procedentes de la orina fetal, filtración a partir de los vasos sanguíneos maternos situados cerca del corion laeve (que está en estrecha aposición con la membrana amniótica en esta etapa), y posi-

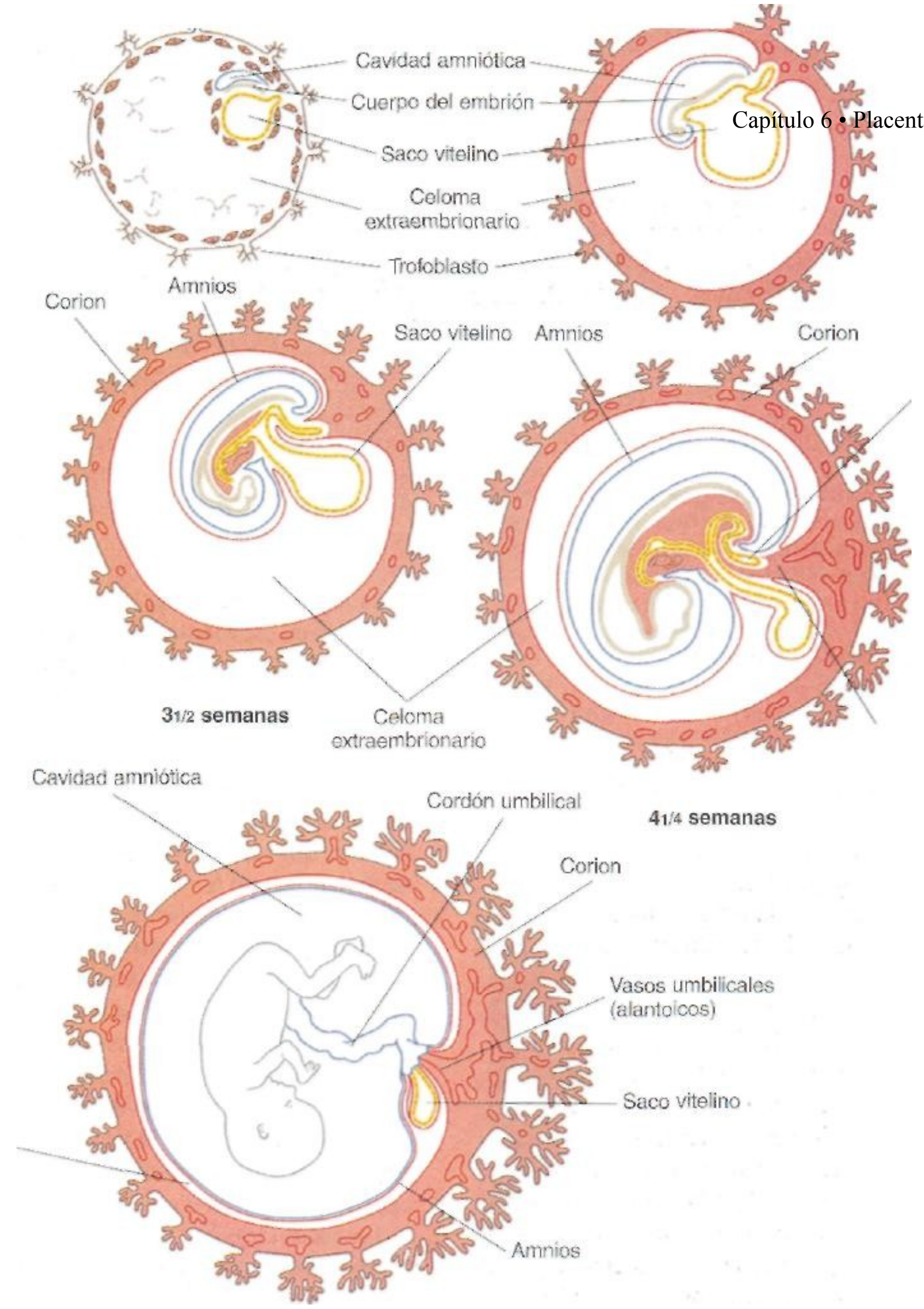

Cavidad amniótica
Cuerpo del embrión
Saco vitelino
Celoma extraembrionario
Trofoblasto
Corion
Amnios
Saco vitelino
Amnios
Corion
3 1/2 semanas
Celoma extraembrionario
4 1/4 semanas
Cavidad amniótica
Cordón umbilical
Corion
Vasos umbilicales (alantoicos)
Saco vitelino
Amnios
Celoma extraembrionario
2 semanas
*€_&
3 semanas
Alantoides
2 meses
Tallo de

Figura 6-1 Embriones humanos en los cuales se muestran las relaciones del corion y otras membranas extraembrionarias (modificado de Carlson BM: *Patten's foundations of embryology,* 6a. ed., Nueva York, 1996, McGraw-Hill).

blemente filtración a partir de los vasos fetales del cordón umbilical y la placa coriónica.

En el tercer trimestre del embarazo el líquido amniótico se recambia por completo cada tres horas y, al final del embarazo, la tasa de intercambio de líquido puede aproximarse a los 500 mL/h. Aunque gran parte del líquido amniótico se intercambia a través de la membrana amniótica, la deglución fetal es un mecanismo importante hacia el final del embarazo, en el cual el feto deglute unos 20 mL/h de líquido. El líquido amniótico deglutido pasa al torrente circulatorio fetal después de ser absorbido por la pared del intestino. El agua ingerida puede salir de la circulación fetal a través de la placenta.

En la Correlación clínica 6-1 se examinan las situaciones relacionadas con la cantidad del líquido amniótico o las concentraciones de sustancias en el mismo.

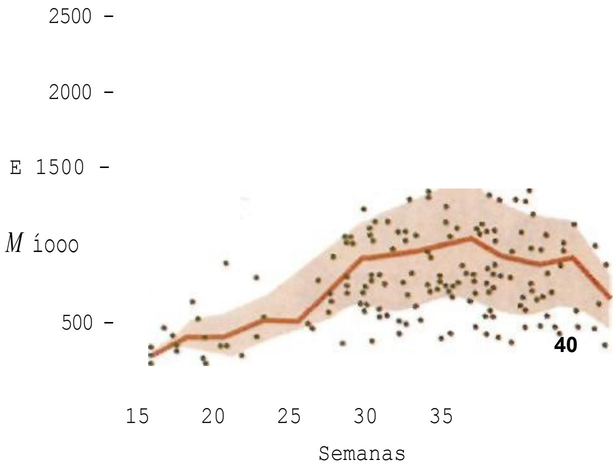


Figura 6-2 Volúmenes de líquido amniótico en distintas semanas de gestación. El área delineada y coloreada representa la media aritmética más o menos la desviación estándar. Los puntos representan valores fronterizos (información de Queenan JT *et al.: Am J Obstet Gynecol* 114: 34-38, 1972).

Saco vitelino

El saco vitelino, que está tapizado por endodermo extraembrionario, se forma ventral al embrión bilaminar en contraposición al amnios que aparece en una localización dorsal al disco embrionario (figura 4-2). A diferencia de las aves y los reptiles, el saco vitelino de los mamíferos es pequeño y está desprovisto de yema. Aunque sus funciones originales como fuente de nutrición son escasas, sigue siendo vital para el embrión a causa de otras funciones que han llegado a desarrollarse en él.

Cuando aparece por primera vez, el saco vitelino tiene la forma de una hemiesfera que está limitada en la región ecuatorial por la pared dorsal del intestino primitivo (figura 6-1). Conforme el embrión crece y sufre el plegamiento lateral y la incurvación a lo largo del eje craneocaudal, la conexión entre el saco vitelino y el intestino en desarrollo disminuye y adquiere la forma de un tallo cilindrico que se estrecha progresivamente y que en su extremo distal está unido a un saco vitelino esférico. En las semanas siguientes el tallo vitelino se hace más largo y delgado y se sitúa en el interior del cordón umbilical. El saco vitelino se desplaza hacia la placa coriónica de la placenta (figura 6-3).

El endodermo del saco vitelino está revestido en la cara externa por un mesodermo extraembrionario bien vascularizado. Las células de cada una de estas capas contribuyen con algunos componentes al embrión. Durante la tercera semana, las **células germinales primordiales,** que han alcanzado el mesodermo extraembrionario cerca de la base de la alantoides, pueden reconocerse en el revestimiento del saco vitelino (figura 1-1). Pronto estas células migranhacia lapared del intestino y al mesenterio dorsal, en dirección hacia las gónadas, donde se diferenciarán en oogonias o espermatogenias.

Mientras tanto, otros grupos de células del mesodermo extraembrionario en la pared del saco vitelino forman los **islotes sanguíneos** (figura 5-24), y muchas de las células se diferencian en células sanguíneas primarias. La **hematopoyesis extraembrionaria** continúa en el saco vitelino hasta más o menos la sexta semana, cuando la actividad formadora de sangre se sitúa en localizaciones intraembrionarias, en especial el hígado.

A medida que se forma el tubo digestivo, la zona de anclaje del saco vitelino se hace cada vez más pequeña, hasta que hacia las seis semanas pierde del todo el contacto con el intestino. En un porcentaje pequeño de los adultos, los vestigios del saco vitelino persisten en la forma de un cordón fibroso o un divertículo en el intestino conocido como el **divertículo de Meckel** (figura 14-11 A). El saco vitelino puede persistir durante casi todo el embarazo, pero no se sabe si tiene una función específica en el período fetal. Las porciones proximalcs de los vasos sanguíneos del saco vitelino (el arco circulatorio vitelino) persisten y forman los vasos que irrigan la región del intestino medio.

Alantoides

La alantoides surge como una evaginación ventral del endodermo del intestino posterior (figura 6-1). En el embrión humano es tan sólo un vestigio de la gran estructura en forma de saco que usan los embriones de muchos mamíferos, aves y reptiles como órgano respiratorio principal y como depósito de los desechos urinarios. A semejanza del saco vitelino, la alantoides en los seres humanos tiene sólo una función secundaria, en este caso la respiración. En los seres humanos esta función la cumplen los vasos sanguíneos que se diferencian en la pared mesodérmica de la alantoides. Estos vasos conforman el arco circulatorio umbilical, que consta de las arterias y la vena que irrigan la placenta (figura 5-31) (el destino posnatal de estos vasos se explica en el capítulo 17).

La alantoides, que consta de poco más que un cordón de células endodérmicas, está en el interior del cordón umbilical. La parte proximal de la alantoides (llamada uraco) y que se continúa con la vejiga urinaria en desarrollo (figura 15-2) se transforma después del nacimiento en un cordón fibroso y denso (ligamento umbilical medio) que va desde la vejiga hasta la región umbilical (figura 17-18).

CORION Y PLACENTA

La formación del complejo placentario es el resultado de la interacción entre los tejidos extraembrionarios del embrión y los tejidos endometriales de la madre (las primeras etapas de la implantación del embrión y la reacción decidual del revestimiento uterino se describen en el capítulo 3). Después de que se ha completado la implantación, el trofoblasto ini-

CORRELACIÓN CLÍNICA 6-1

Situaciones relacionadas con el líquido amniótico

La cantidad normal de líquido amniótico al término del embarazo suele estar entre 500 y 1.000 mL Una cantidad excesiva (más de 2.000 mL) recibe el nombre de **hidramnios.** Este fenómeno suele asociarse con embarazos múltiples y con **atre-sia esofágica** o **anencefalia** (anomalía congénita caracterizada por graves defectos de la cabeza y a menudo la incapacidad de deglutir [figura 7-4]). Estas pruebas circunstanciales apoyan el importante papel de la deglución fetal en el equilibrio total del intercambio de líquido amniótico. Muy poco líquido amniótico (menos de 500 mL) se denomina **oligohi-dramnios.** Esta alteración suele asociarse con la **agenesia renal** bilateral (ausencia de ríñones) y apoya el papel de la excreción urinaria fetal en la dinámica del líquido amniótico. El oli-gohidramnios también puede ser la consecuencia de la rotura prematura de la membrana amniótica, que se presenta en aproximadamente el 10% de los embarazos.

Hay muchos componentes, tanto fetales como maternos, en el líquido amniótico; por ejemplo, en el líquido amniótico se han detectado más de 200 proteínas de origen materno y fetal. Con las herramientas analíticas disponibles en la actualidad puede saberse mucho sobre el estado del feto mediante el análisis de la composición del líquido amniótico. La amnio-centesis implica extraer una pequeña cantidad de líquido amniótico mediante la inserción de una aguja a través del abdomen de la madre y hasta la cavidad amniótica. A causa de la pequeña cantidad de líquido amniótico que tienen los embriones jóvenes, la amniocentesis no suele practicarse sino una vez cumplida la decimotercera o la decimocuarta semana del embarazo. El líquido amniótico tiene propiedades bac-teriostáticas, lo cual puede explicar la baja incidencia de infecciones después de que se efectúa la amniocentesis.

Las células fetales presentes en el líquido pueden cultivarse y detectar defectos cromosómicos y metabólicos. Hay técnicas que permiten el examen de los cromosomas en las células fetales tan pronto como se obtienen, sin tener que esperar dos a tres semanas para que las células amnióticas cultivadas proliferen hasta el punto de ser apropiadas para el análisis genético. Además de la detección de los defectos cromosómicos (por ejemplo, las trisomías), es posible determinar el sexo del feto mediante el análisis directo de los cromosomas. Una elevada concentración de **alfafetoproteína** (una proteína del sistema nervioso central) en el líquido amniótico puede indicar un defecto del tubo neural. Puede evaluarse la madurez fetal mediante la determinación de la concentración de creatinina o la **relación lecitina/esfingo-mielina** (que revela la madurez de los pulmones). La gravedad de la **eritroblastosis fetal** (enfermedad por Rh) también puede evaluarse examinando el líquido amniótico.

cial que rodea al embrión ha experimentado la diferenciación en dos capas: el **citotrofoblasto y** el **sincitiotrofoblasto** (figura 3-17 D). Las lagunas del trofoblasto, en rápido desarrollo, se han llenado de sangre materna y las células de tejido conectivo del endometrio han experimentado la reacción decidual (después de la cual contienen mayores cantidades de glucógeno y lípidos) como respuesta a la invasión del trofoblasto.

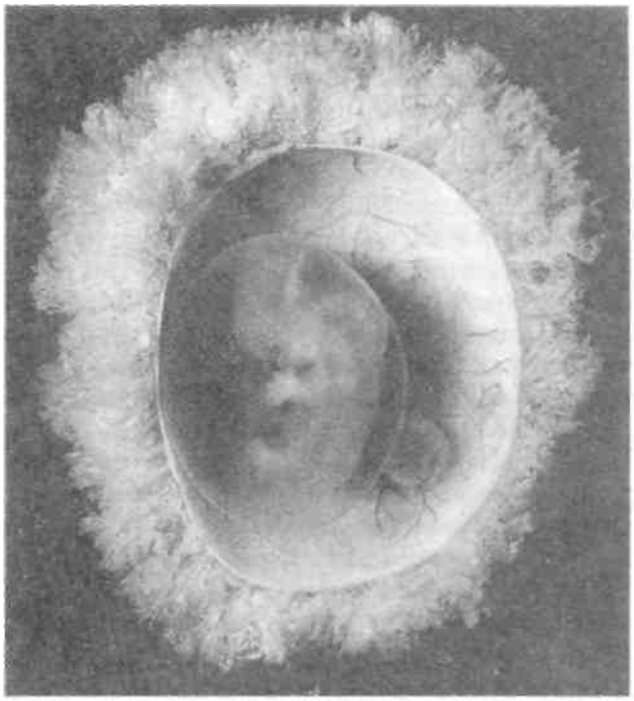


Figura 6-3 Embrión humano de 7 semanas rodeado por su amnios. Para ver el embrión se cortó el corion. La pequeña esfera que puede apreciarse al lado derecho del embrión es el saco vitelino (embrión de Carnegie No. 8537A, Chester Reather, Baltimore).

Formación de las vellosidades coriónicas

En el embrión en fase de implantación los tejidos trofoblásticos no tienen características morfológicas macroscópicas homogéneas; en consecuencia, este período se llama del embrión prevelloso. Al final de la segunda semana comienzan a formarse unas proyecciones del citotrofoblasto llamadas **vellosidades primarias** (figura 4-2). Poco después, aparece una invasión mesenquimatosa en el interior de la vellosidad en crecimiento, que a partir de este momento se denomina **vellosidad secundaria** (figura 6-4). Rodeando al núcleo mesenquimatoso de la vellosidad secundaria se encuentra una capa completa de células del citotrofoblasto, y fuera de ellas está el sincitiotrofoblasto. Por definición, la vellosidad secundaria se convierte en **vellosidad terciaria** cuando en su núcleo mesenquimatoso entran vasos sanguíneos y se ramifican. Esto sucede hacia el final de la tercera semana del

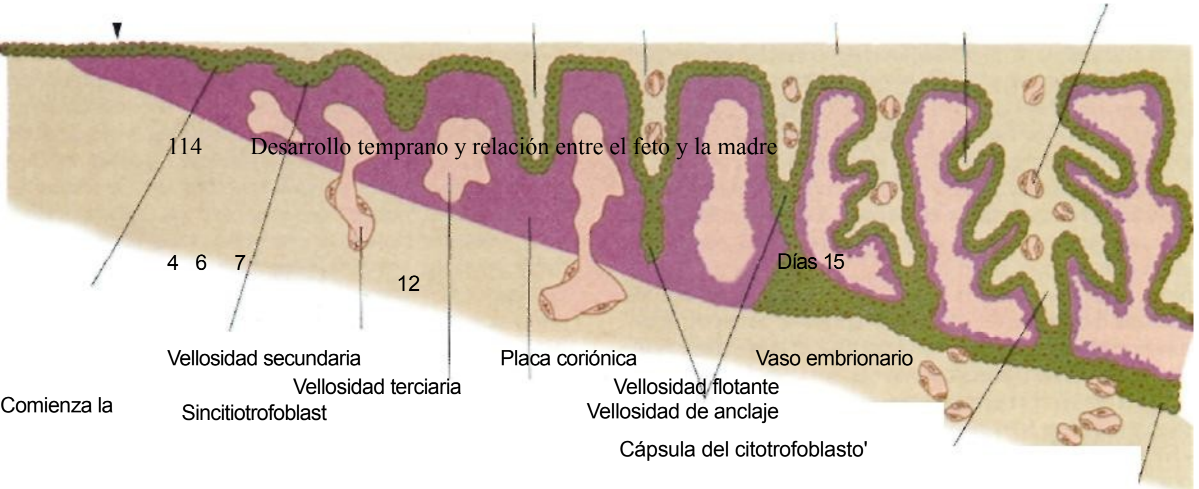


Figura 6-4 Fases en la formación de las vellosidades coriónicas, comenzando con los escasos elementos citotrofoblásticos en el extremo izquierdo del esquema y avanzando hasta la vellosidad de anclaje a la derecha del mismo.

embarazo. Aunque cada vellosidad experimenta una considerable ramificación, la mayoría de ellas mantiene el mismo plan estructural básico durante todo el embarazo.

La porción terminal de la vellosidad sigue siendo trofoblástica, y consta de una masa sólida de citotrofoblasto llamada **columna de células citotrofoblásticas** (figura 6-4) y una cubierta relativamente delgada de sincitiotrofoblasto. La vellosidad está bañada por sangre materna. El desarrollo posterior del vértice de la vellosidad se produce cuando bajo la influencia del ambiente local hipóxico, la columna de células citotrofoblásticas crece en dirección distal, y penetra en la capa del sincitiotrofoblasto (figura 6-5). Estas células del citotrofoblasto se adosan directamente con las células de la decidua materna y se extienden sobre ellas para formar una capa completa de células denominada **cápsula citotrofoblástica,** que rodea al complejo embrionario. Las vellosidades que emiten las expansiones citotrofoblásticas **se** conocen como **vellosidades de anclaje** (figura 6-4) porque representan los verdaderos puntos de anclaje del complejo embrionario en los tejidos maternos.

Es importante entender las relaciones generales de los diversos tejidos embrionarios y maternos en esta etapa del desarrollo (figura 6-5). El embrión, conectado a través del **tallo de conexión** o **cordón umbilical,** está de hecho suspendido dentro de la **cavidad coriónica.** Esta cavidad está limitada por la **placa coriónica,** que consta de mesodermo extraembrionario cubierto por trofoblasto. Las vellosidades coriónicas se extienden hacia fuera desde la placa coriónica y su cubierta de trofoblasto es continua con la de la placa coriónica. Las vellosidades y la superficie externa de la placa coriónica están bañadas por un mar de sangre materna en recambio continuo. A causa de ello, la placenta humana se clasifica como de **tipo hemocorial*.**

Aunque las vellosidades coriónicas tienen una estructura bastante compleja, conviene asimilar la estructura básica de un complejo vellositario al sistema de raíces de una planta. La vellosidad de anclaje es equivalente a la raíz central; por medio de las columnas de células citotrofoblásticas, se une al complejo vellositario con la cápsula citotrofoblástica externa. Las ramas no ancladas de las **vellosidades flotantes** (figura 6-12) flotan libres en la sangre materna que llena el espacio entre la placa coriónica y la cápsula citotrofoblástica externa. Todas las superficies de las vellosidades, la placa coriónica y la cápsula citotrofoblástica que están en contacto con la sangre materna están tapizadas por una capa continua de sincitiotrofoblasto.

La sangre materna entra en el espacio tapizado por el sincitiotrofoblasto a través de los extremos abiertos de las arterias espirales uterinas, que pasan a través de la cápsula citotrofoblástica externa. Las arterias han sido erosionadas por

---

* Otros mamíferos tienen diferentes organizaciones de capas de tejido a través de las cuales los materiales tienen que pasar para intercambiarse entre la madre y el feto. Por ejemplo, en la placenta epiteliocorial, que se encuentra en el cerdo, el componente fetal de la placenta (corion) descansa sobre el epitelio uterino en vez de estar directamente bañado por la sangre materna.

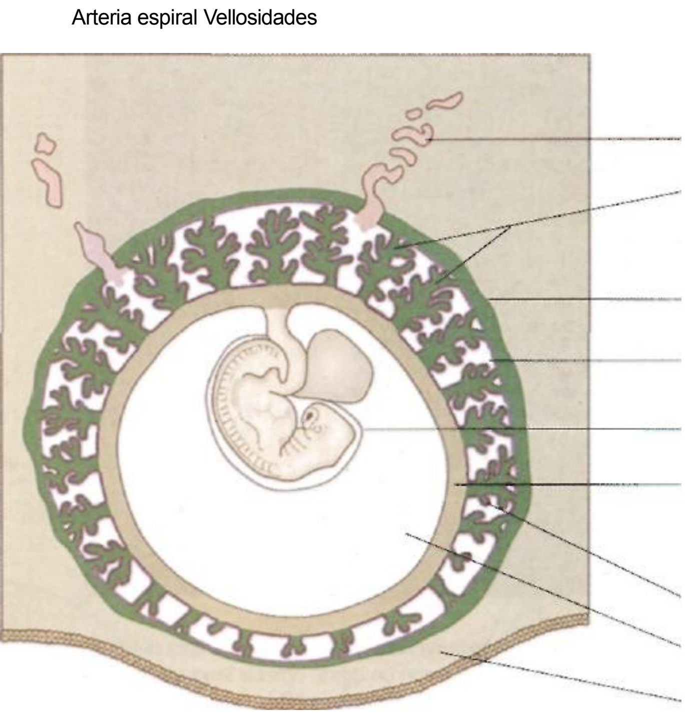

Arteria espiral Vellosidades
Cápsula citotrofoblástica externa
Espacio intervelloso
Amnios
Placa coriónica
(mesodermo
extraembrionario)
Sincitiotrofoblasto Celoma extraembrionario Decidua capsular

Figura 6-5 Vista general de un embrión de 5 **semanas** con sus membranas que muestran las relaciones de la placa coriónica, las vellosidades y la cápsula citotrofoblástica externa.

el trofoblasto invasor, pero sus luces de forma invariable están obstruidas parcialmente por un tapón de células del citotrofoblasto; se cree que esto es una adaptación para controlar el flujo sanguíneo. Durante las primeras doce semanas de vida embrionaria, el líquido que pasa a través de los espacios intervellosos es un filtrado de plasma materno y no contiene ninguna célula sanguínea. Durante este mismo período, los eritrocitos fetales contienen hemoglobina embrionaria que está adaptada para fijar oxígeno a tensiones bajas. Después de las doce semanas, los eritrocitos maternos aparecen en la sangre intervellosa y en una transición isomórfica los eritrocitos fetales comienzan a producir hemoglobina fetal, que requiere de una tensión más alta de oxígeno para fijar con efectividad el oxígeno. Después de dejar las arterias espirales a una presión relativamente alta, la sangre materna se filtra libremente a través de los espacios intervellosos y baña la superficie de las vellosidades. Luego la sangre, es recogida por los extremos abiertos de las venas uterinas, que también penetran en la cápsula citotrofoblástica (figura 6-10).

Relaciones macroscópicas de los tejidos coriónicos y deciduales

A los pocos días de la implantación del embrión, las células estromales del endometrio experimentan una importante transformación denominada **reacción decidual*.** Las células estromales se hipertrofian debido a la acumulación de glucógeno y lípidos en su citoplasma, y se les llama **células deciduales** (figura 6-6). La reacción decidual afecta a todas las células estromales de las capas superficiales del endometrio. La decidua materna recibe nombres topográficos dependiendo de dónde esté localizada en relación con el embrión.

El tejido decidual que cubre al embrión y su vesícula coriónica es la **decidua capsular,** mientras que la decidua que se sitúa entre la vesícula coriónica y la pared uterina se llama **decidua basal** (figura 6-7). A consecuencia del crecimiento del embrión, la decidua basal se incorpora en el componente materno de la placenta definitiva. El resto de la decidua, que consta de tejido endometrial decidualizado en los lados del útero no ocupado por el embrión, es la **decidua parietal.**

En el embrión humano el **corion** está formado por el trofoblasto más el mesodermo extraembrionario subyacente (figura 6-1). El corion forma una cubierta completa **(vesícula coriónica)** que rodea al embrión, al amnios, al saco vitelino y al tallo de conexión. Durante el período inicial posterior a la implantación, las vellosidades primarias y secundarias se evacúan de forma casi uniforme desde toda

---

* El término *decidua* (también llamada *caduca)* se refiere a los tejidos que se desprenden en el nacimiento, que incluyen los tejidos extraembrionarios más las capas superficiales del tejido conectivo y el epitelio endometriales.

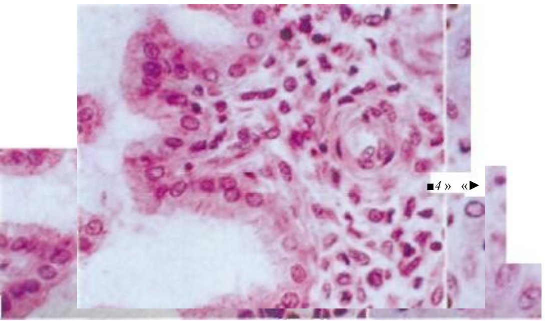


Figura 6-6 *Izquierda,* corte histológico del endometrio durante la fase secretora del ciclo endometrial. A la izquierda aparece una gran glándula uterina con un borde epitelial irregular. A la *derecha,* se ven las células del estroma con núcleos compactos y citoplasma escaso. *Derecha,* estroma endometrial con reacción decidual. Se ve el citoplasma expandido y los núcleos menos teñidos de las células deciduales (tinción de hematoxilina y eosina) (cortesía de D McCallum, Ann Arbor, Michigan).

la superficie externa de la vesícula coriónica. La formación de las vellosidades terciarias es asimétrica, y la invasión del citotrofoblasto de las vellosidades primarias por el mesénquima y los vasos sanguíneos embrionarios se produce principalmente en las vellosidades primarias situadas más cerca de la decidua basal. Conforme estas vellosidades siguen creciendo y ramificándose, las que están localizadas en el lado opuesto (el polo abembrionario) de la vesícula coriónica no se ramifican y terminan atrofiándose a medida que el saco embrionario en crecimiento protruye hacia la cavidad uterina (figura 6-7). La región que contiene las vellosidades coriónicas más activas y ramificadas y que se transformará en la placenta es el corion frondoso. El resto del corion, que termina siendo liso, es el corion leve o liso (figura 6-8).

El crecimiento general de la vesícula coriónica (figura 6-9), hacia la luz uterina, rechaza a la decidua capsular cada vez más lejos de los vasos sanguíneos endometriales. Hacia el final del primer trimestre, la propia decidua capsular experimenta una marcada atrofia. En el siguiente mes, algunas zonas de la decidua capsular atrófica comienzan a desaparecer, y dejan al corion leve en contacto directo con la decidua parietal del lado opuesto del útero (figura 6-7). Hacia la mitad de la gestación, el corion leve se ha fusionado con los tejidos de la decidua parietal; de este modo se oblitera por completo la cavidad uterina.

Mientras que el corion leve y la decidua capsular están sufriendo una atrofia progresiva, la placenta adquiere su forma definitiva y se configura como el único lugar de intercambio entre la madre y el embrión.

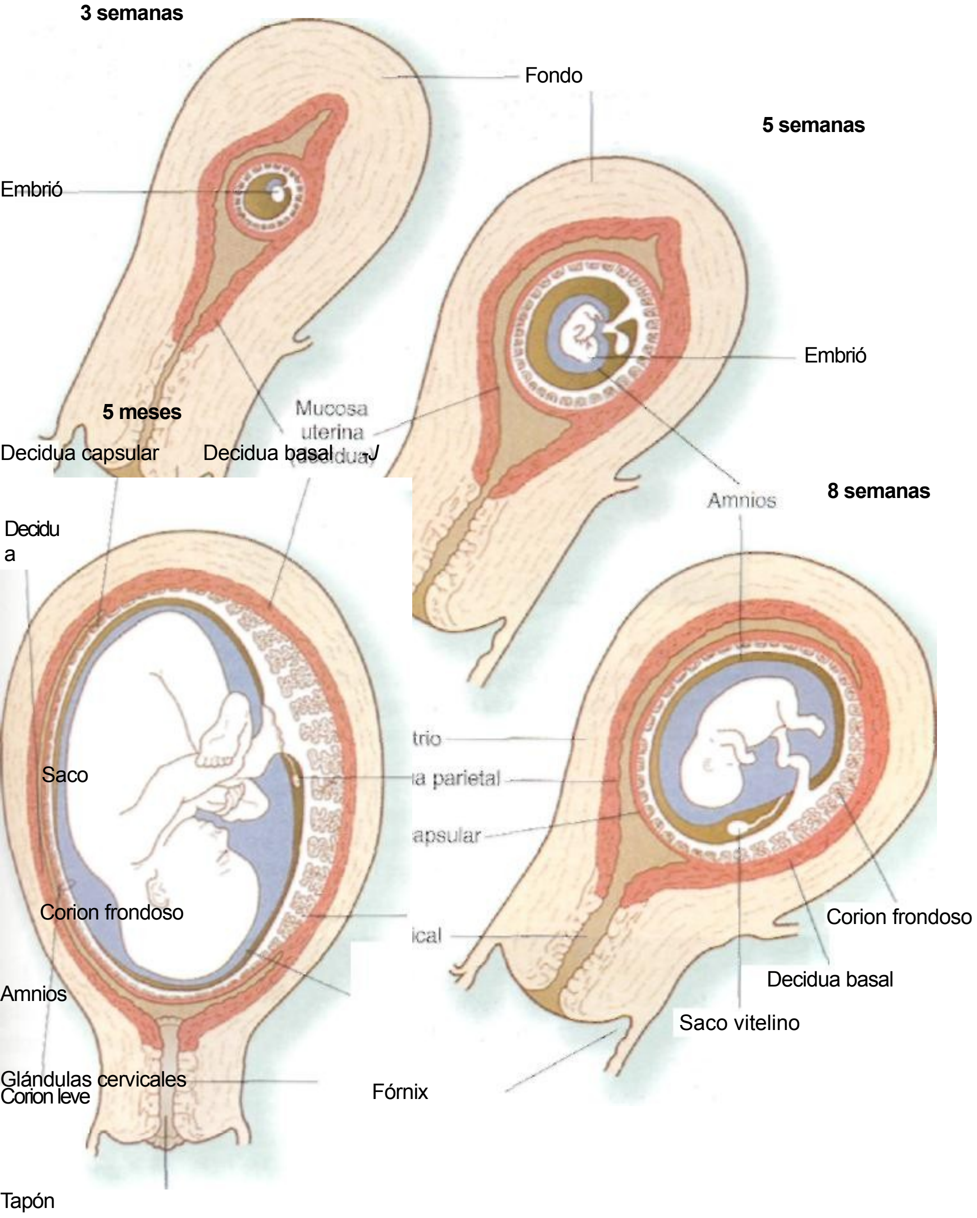
Formación y estructura de la placenta madura

A medida que las diferencias entre el corion frondoso y el corion leve se hacen muy evidentes, se definen los límites de la placenta. Ésta consta de un componente materno y uno fetal (figura 6-10), el cual corresponde a la parte de la vesícula coriónica representada por el corion frondoso. Comprende la pared del corion, llamada placa coriónica, y las vellosidades coriónicas que surgen de esa región. El componente materno está representado por la decidua basal, pero lo que la cubre es la cápsula citotrofoblástica externa que se deriva del embrión. El espacio intervelloso entre los componentes fetal y materno de la placenta está ocupado por sangre materna que circula libremente. Para cumplir con su principal función como órgano que media el intercambio entre los sistemas circulatorios materno y fetal, la morfología general de la placenta está estructurada para ofrecer una enorme superficie (más de 10 m^2) para dicho intercambio.

Estructura de la placenta madura

La placenta madura tiene forma de disco, con un grosor de 3 cm y un diámetro aproximado de 20 cm (tabla 6-1). Una placenta normal pesa unos 500 g. El lado fetal de la placen-

Figura 6-7 Relaciones entre el embrión y la decidua materna *(rosado)* desde las primeras semanas de la gestación hasta el quinto mes. En el feto de 5 **meses** de edad la placenta está representada por el tejido blanco situado a la derecha del feto (modificado de Carlson BM: *Patten's foundations of embryology;* 6a. ed., Nueva York, 1996, McGraw-Hill).


3 semanas
Fondo
5 semanas
Embrió
Embrió
Mucosa uterina (decidua)
5 meses
Decidua capsular
Decidua basal
Amnios
8 semanas
Decidu a
trio
a parietal
Saco
apsular
Corion frondoso
ical
Corion frondoso
Amnios
Decidua basal
Saco vitelino
Glándulas cervicales
Corion leve
Fórnix
Tapón

ta es brillante a causa de la membrana amniótica que lo cubre. Desde el lado fetal pueden verse el punto de inserción del cordón umbilical en la placa coriónica y las grandes ramas placentarias de las arterias y la vena umbilicales que se irradian desde allí.

El lado materno de la placenta es opaco y está subdividido hasta 35 lóbulos. Los surcos entre los lóbulos están ocupados por tabiques placentarios, que surgen desde la decidua basal y se extienden hacia la placa basal. En el interior de cada lóbulo placentario hay varios cotiledones, cada uno de los cuales consta de una vellosidad principal en forma de tronco y sus ramas. El espacio intervelloso de cada lóbulo representa un compartimiento casi aislado de circulación materna hacia la placenta.

Cordón umbilical

El tallo de conexión, que en un principio tenía una base amplia, se alarga y se adelgaza conforme avanza el embarazo. El cordón umbilical se convierte en el conducto de los vasos umbilicales, que discurren a todo lo largo de él entre el feto y la placenta (figura 6-10). Los vasos umbilicales están empotrados en un tejido conectivo mucoide que se llama **gelatina de Wharton.**

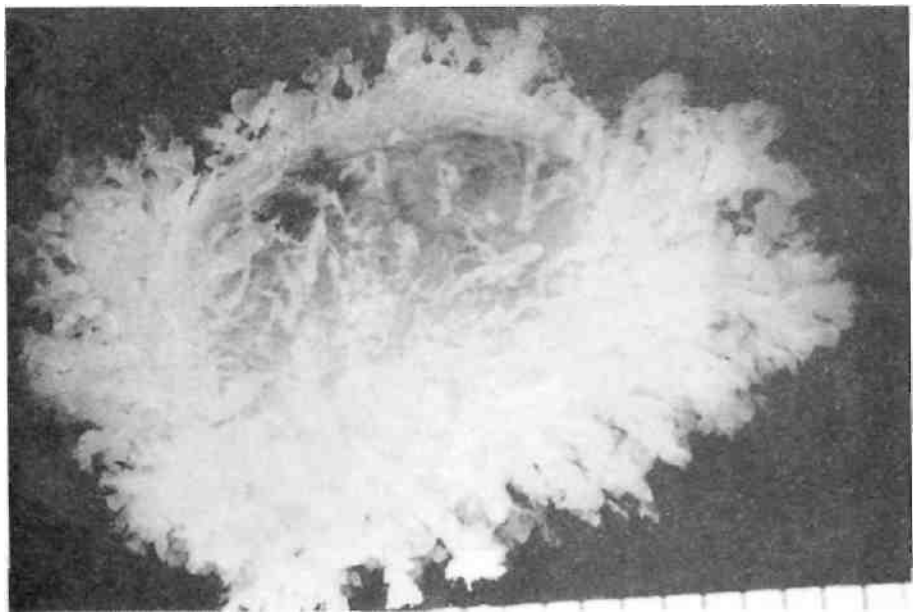
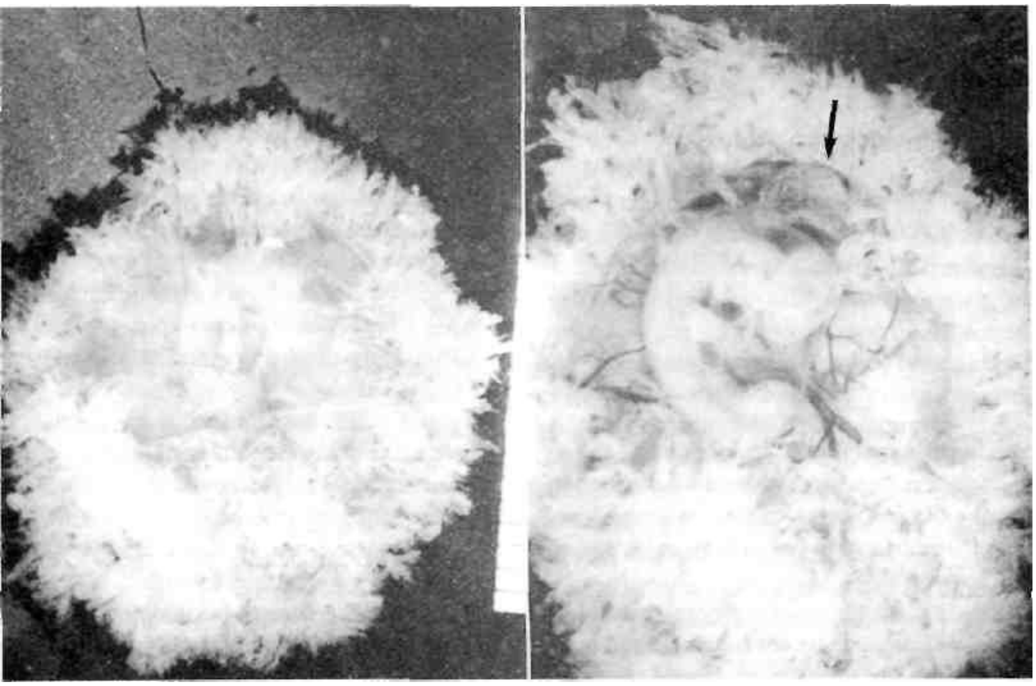


Figura 6-8 Formación inicial del corion leve. La pequeña área desnuda en esta fotografía de una vesícula coriónica humana es la región en la cual se han atrofiado las vellosidades coriónicas. En las semanas siguientes el área se agrandará (tomado de Gilbert-Barness E, ed.: *Potter's pathology of the fetus and infant,* San Luis, 1997, Mosby).

B

Figura 6-9 A.Vesícula corionica intacta que contiene a un embrión en la **cuarta semana** del desarrollo. La silueta del embrión puede apreciarse a través de la región adelgazada del corion leve. B. Vesícula corionica abierta **que** muestra la **disposición** del embrión en su interior. El saco vitelino está indicado por una flecha (tomado de Gilbert-Barness E, ed.: *Potter's pathology ofthe fetus and infant,* San Luis, 1997, Mosby).



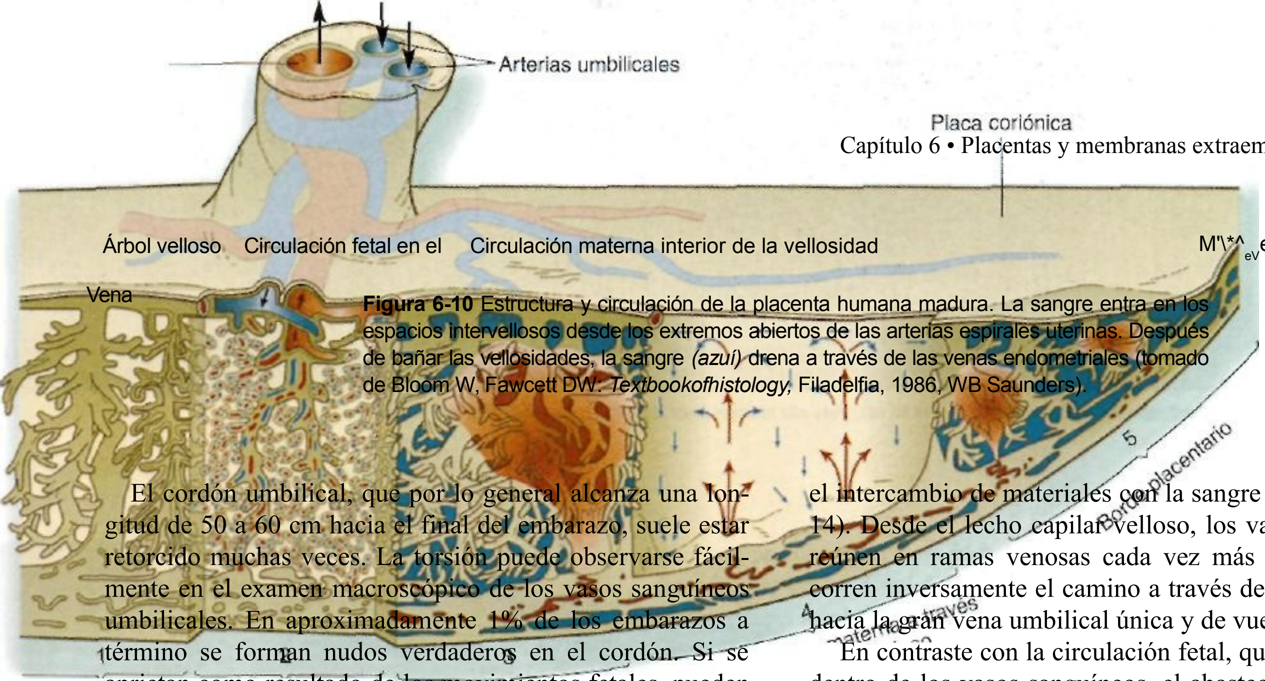


Figura 6-10 Estructura y circulación de la placenta humana madura. La sangre entra en los espacios intervellosos desde los extremos abiertos de las arterias espirales uterinas. Después de bañar las vellosidades, la sangre *(azul)* drena a través de las venas endometriales (tomado de Bloom W, Fawcett DW: *Textbookofhistology,* Filadelfia, 1986, WB Saunders).

El cordón umbilical, que por lo general alcanza una longitud de 50 a 60 cm hacia el final del embarazo, suele estar retorcido muchas veces. La torsión puede observarse fácilmente en el examen macroscópico de los vasos sanguíneos umbilicales. En aproximadamente 1% de los embarazos a término se forman nudos verdaderos en el cordón. Si se aprietan como resultado de los movimientos fetales, pueden causar anoxia e incluso la muerte del feto.

En ocasiones el cordón umbilical contiene dos venas si la vena umbilical derecha no sufre su degeneración normal (figura 16-11). Aproximadamente 0,5% de los cordones umbilicales maduros contienen una sola arteria umbilical. Este fenómeno se asocia con una incidencia del 15 al 20% de defectos cardiovasculares en el feto.

Circulación placentaria

Tanto el feto como la madre contribuyen a la circulación placentaria (figura 6-10). La circulación fetal está formada por el sistema de los vasos umbilicales y placentarios. La sangre fetal llega a la placenta a través de las dos arterias umbilicales, que se ramifican por toda la placa coriónica. Las ramas más pequeñas de estas arterias entran en las vellosidades coriónicas y después se dividen en redes capilares en las ramas terminales de las vellosidades coriónicas, donde tiene lugar el intercambio de materiales con la sangre materna (figura 6-14). Desde el lecho capilar velloso, los vasos sanguíneos se reúnen en ramas venosas cada vez más gruesas. Éstas recorren inversamente el camino a través de la placa coriónica hacia la gran vena umbilical única y de vuelta al feto.

En contraste con la circulación fetal, que discurre siempre dentro de los vasos sanguíneos, el abastecimiento de sangre materna a la placenta es un lago de flujo libre que no está limitado por paredes vasculares. Como resultado de las actividades invasoras del trofoblasto, entre 80 y 100 arterias espirales uterinas se abren directamente a los espacios intervellosos y bañan las vellosidades con unos 150 mL de sangre materna, que se recambia de tres a cuatro veces por minuto.

La sangre materna entra en el espacio intervelloso a presión reducida por los tapones de citotrofoblasto que ocluyen parcialmente las luces de las arterias espirales. No obstante, la presión de la sangre materna es suficiente para forzar el paso de la sangre arterial materna oxigenada hacia las bases de las ramificaciones vellosas en la placa coriónica (figura 6-10). La presión global de la sangre materna en la placenta es de unos 10 mmHg cuando el útero está relajado. Desde la placa coriónica, la sangre se filtra sobre la vellosidad terminal a medida que regresa hacia las vías de drenaje venoso localizadas en la placa decidual (materna) de la placenta. Un flujo adecuado de sangre materna a la placenta es vital para

Tabla 6-1 Desarrollo placentario

Edad del embrión (semanas después de la fertilización)	Diámetro placentario (mm)	Peso de la placenta (g)	Grosor de la placenta (mm)	Longitud del cordón umbilical (mm)
6	—	6	—	—
10	—	26	—	—
14	70	65	12	180
18	95	115	15	300
22	120	185	18	350
26	145	250	20	400
30	170	315	22	450
34	195	390	24	490
38	220	470	25	520

Modificado de Kauffmann P, Scheffen I. En Polín R, FoxW, eds.: *Fetal and neonatal physiology,* vol. 1, Filadelfia, 1992, WB Saunders, pág. 48.

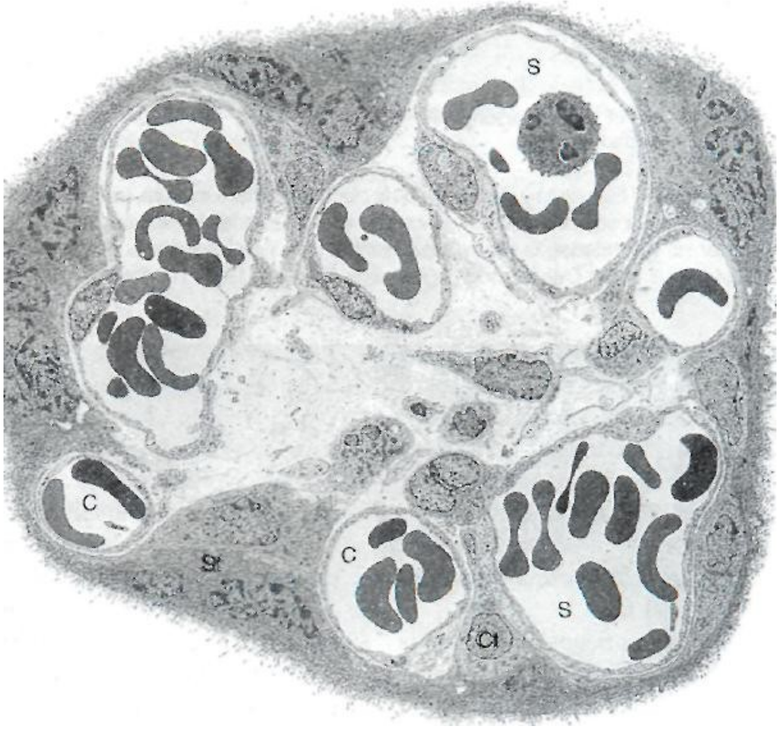


Figura 6-11 Microfotografía electrónica de baja resolución de una vellosidad terminal característica de una placenta humana. C: Capilar, Cí: citotrofoblasto, S: sinusoide (capilar dilatado). Sf: sincitiotrofoblasto (tomado de Benirschke K, Kauffmann P: *Pathology of the human placenta,* 2a. ed., Nueva York, 1990, Springer-Verlag).

el crecimiento y el desarrollo del feto, y un aporte reducido de sangre a la placenta conduce a un feto pequeño.

En las vellosidades terminales (flotantes), los capilares fetales están localizados cerca de la superficie trofoblástica para facilitar el intercambio entre la sangre fetal y la materna (figura 6-11). La barrera placentaria de la placenta madura está compuesta por el sincitiotrofoblasto, su lámina basal, la lámina basal de los capilares fetales y el endotelio capilar A menudo las dos láminas básales parecen haberse fusionado. En los embriones más pequeños hay una capa de citotrofoblasto en la barrera placentaria, pero hacia los cuatro meses esta capa comienza a atrofiarse y a los cinco meses prácticamente ha desaparecido (la transferencia placentaria se describe en la pág. 121).

Peso del embrión (g)/ peso de la placenta (g)	Masa de las vellosidades (g)	Área superficial total de las vellosidades (cm^2)
0,18	**5**	**830**
0,65	**18**	3.020
0,92	**28**	5.440
2,17	**63**	14.800
3,03	102	28.100
4,00	135	42.200
4,92	**191**	72.200
5,90	**234**	101.000
7,23	273	125.000

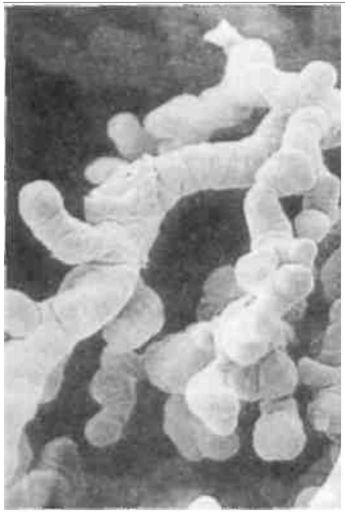


Figura 6-12 Microfotografía electrónica de barrido de vellosidades largas, intermedias y terminales (flotantes) de una placenta normal cerca del término del embarazo (tomado de Benirschke K, Kauffmann P: *Patho-logy of the human placenta,* 2a. ed., Nueva York, 1990, Springer-Verlag).

Estructura de la vellosidad coriónica madura

Las vellosidades coriónicas maduras constituyen una masa muy compleja de ramas aparentemente entrecruzadas (figura 6-12). El núcleo de la vellosidad está compuesto por vasos sanguíneos y mesénquima cuya composición es similar a la del mesénquima del cordón umbilical (figura 6-11). Dispersas entre las células mesenquimatosas se encuentran las grandes **células de Hoffbauer** que funcionan como macrófagos fetales.

El núcleo de la vellosidad está cubierto por una capa continua de sincitiotrofoblasto, con pocas células de citotrofoblasto debajo de él. La superficie del sincitiotrofoblasto está cubierta por una gran cantidad de microvellosidades (más de un millardo/cm^2 al final del embarazo) que aumentan mucho la superficie total de la placenta (figura 6-13). El tamaño y la densidad de las microvellosidades no son constantes sino que cambian con la edad de la placenta y en función de las distintas condiciones ambientales. Por ejemplo, en casos de mala nutrición materna o transporte deficiente de oxígeno, el número de las microvellosidades aumenta. Una mala adaptación de éstas a las condiciones adversas puede producir recién nacidos de bajo peso al nacer (crecimiento intrauterino retrasado).

La superficie del trofoblasto no es homogénea, sino que parece estar organizada en territorios. Entre los distintos componentes funcionales de la superficie de microvellosidades se encuentran: 1) una gran variedad de sistemas de transporte de sustancias que van desde iones hasta macromolécu-las, 2) receptores de hormonas y factores de crecimiento, 3) enzimas y 4) numerosas proteínas con funciones hasta ahora poco claras. La superficie placentaria es deficiente o carece de antígenos de histocompatibilidad importantes, cuya ausencia se presume que influye en la protección del feto y las membranas contra el rechazo inmunológico por la madre. Para poder cumplir con su papel activo tanto en la síntesis como en el transporte, el sincitiotrofoblasto tiene una alta densidad y amplia diversidad de organillos subcclulares.

Fisiología placentaria

Transferencia placentaria

El transporte de sustancias en doble vía entre la placenta y la sangre materna que la baña se facilita gracias a la gran superficie de la placenta, que crece desde 5 m^2 a las 28 semanas, hasta casi 11 m^2 al término. Aproximadamente del 5 al 10% de la superficie de la placenta humana consta de áreas dispersas donde la barrera entre la sangre fetal y la materna es muy delgada, ya que mide sólo unas pocas mieras. Estas áreas, que en ocasiones se llaman **placas epiteliales,** parecen ser adaptaciones morfogencticas cuyo fin es facilitar la

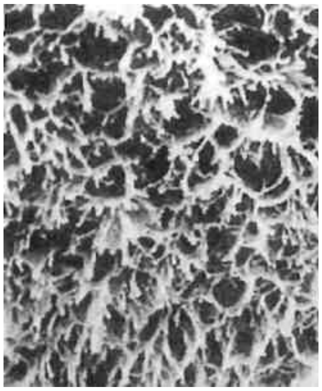


Figura 6-13 Microfotografía electrónica de barrido de la superficie del sincitiotrofoblasto de una placenta humana a las 12 semanas del embarazo. Las numerosas microvellosidades aumentan la superficie de intercambio de la placenta (x 9.000) (cortesía de S Bergstróm, Uppsala, Suecia).

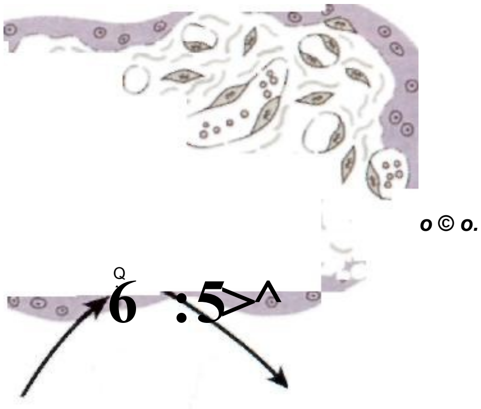
difusión de sustancias entre las circulaciones materna y fetal (figura 6-14).

La transferencia de sustancias tiene lugar en ambas direcciones a través de la placenta. La mayor parte de las que se transfieren de la madre al feto son oxígeno y nutrientes. La placenta constituye el medio para la eliminación final del dióxido de carbono y otros materiales fetales de desecho hacia la circulación materna. En algunas circunstancias, otras sustancias, algunas de ellas nocivas, pueden transferirse a través de la placenta. La Correlación clínica 6-2 describe una transferencia placentaria anormal.

Los gases, principalmente oxígeno de la madre y dióxido de carbono del feto, cruzan con facilidad la barrera placentaria por simple difusión. El límite para la cantidad de intercambio es más el flujo sanguíneo que la eficiencia de la difusión. La placenta también es permeable al monóxido de carbono y a muchos anestésicos inhalatorios. Estos últimos pueden entorpecer la adaptación del recién nacido a un funcionamiento autónomo (por ejemplo, la respiración) si se usan sin precaución durante el parto.

A semejanza de los gases, el agua y los electrólitos se transfieren fácilmente a través de la placenta. Las tasas de transferencia se modifican debido a la presión coloidosmóti-ca en el caso del agua y a la función de los canales iónicos en el caso de los electrólitos. Los desechos fetales (por ejemplo, **la urea, la creatinina y la bilirrubina)** se transfieren con rapidez a través de la placenta desde la circulación fetal hacia la sangre materna que baña las vellosidades.

La placenta tiene una alta permeabilidad a ciertos nutrientes como la **glucosa;** por otra parte, es mucho menos permeable a la **fructosa** y a los disacáridos más comunes. Los aminoácidos se transportan a través de la



V.^-^£!

placenta gracias a

De la madre al feto	**Del feto a la madre**
0_2 Agua, electrólitos Nutrientes Carbohidratos Aminoácidos Lípidos Hormonas Anticuerpos Vitaminas Hierro, señales Medicamentos Sustancias tó	$C0_2$ Agua, electrólitos Urea, ácido úrico Creatinina Bilirrubina Hormonas Antígenos de los glóbulos rojos

xicas

Alcohol

Algunos virus

Figura 6-14 Intercambio de sustancias a través de la placenta entre las circulaciones materna y fetal.

la acción de receptores específicos. Existe un cierto grado de transferencia de **ácidos grasos libres** de la madre al feto, pero queda mucho por averiguar sobre el mecanismo de esta transferencia. Las vitaminas, en especial las hidrosolubles, se transfieren de la circulación materna a la fetal.

Las **hormonas esteroideas** atraviesan la barrera placentaria desde la sangre materna. Los neonatos varones muestran evidencias de los efectos de exposición a las hormonas sexuales maternas; por ejemplo, el **utrículo prostético** -el vestigio de la formación del útero (conductos müllerianos fusionados [capítulo 15])- está levemente aumentado. Por el contrario, los fetos femeninos expuestos a la testosterona o a ciertos progestágenos sintéticos (en especial durante las décadas de 1950 y 1960, antes de que fuesen conocidos sus efectos) sufren masculinización de los genitales externos. Las hormonas proteicas, por lo general, se transportan poco a través de la placenta, aunque los síntomas de la diabetes materna pueden reducirse hacia el final del embarazo gracias a la insulina producida por el feto. La hormona tiroidea materna pasa en escasa cantidad al feto.

Algunas proteínas se transfieren muy lentamente a través de la placenta, y lo hacen sobre todo por medio de la pino-citosis (captación por vesículas rodeadas por la membrana en las células). La transferencia de anticuerpos maternos, sobre todo las inmunoglobulinas de clase G, reviste gran im-

CORRELACIÓN CLÍNICA 6-2

Transferencia placentaria anómala

Infortunadamente, la placenta es permeable a sustancias que pueden ser dañinas para el embrión. Numerosos medicamentos ingeridos por la madre cruzan con facilidad la barrera placentaria. Ciertos medicamentos pueden ocasionar graves malformaciones congénitas si alcanzan al embrión durante los períodos críticos de la morfogénesis (en el capítulo 7 se describen varios ejemplos clásicos de esta situación). La placenta es muy permeable al alcohol; la ingestión excesiva de esta sustancia por parte de la madre puede producir el **síndrome alcohólico fetal** (pág. 143). La tragedia de los neonatos que nacen adictos a la heroína o al "crack" es muy común en la sociedad contemporánea.

Además de los medicamentos, ciertos agentes infecciosos pueden penetrar la barrera placentaria e infectar al feto. Algunos (como el virus de la rubéola) pueden causar malformaciones si infectan al embrión en períodos críticos del desarrollo. Normalmente las bacterias no pueden cruzar la barrera placentaria. Los virus que pueden infectar al feto son el de la rubéola, el citomegalovirus, el virus de la polio, el de la varicela, el de la viruela, el de inmunodeficiencia humana y los cox-sackie. La espiroqueta causante de la sífilis, el *Treponema pallidum,* puede ocasionar devastadoras infecciones fetales. El *Toxoplasma gondii* puede atravesar la barrera placentaria y causar defectos congénitos.

TRANSFERENCIA CELULAR E INCOMPATIBILIDAD Rh

Pequeñas cantidades de sangre fetal suelen escapar hacia la circulación materna, ya sea a través de pequeños defectos en la red vascular placentaria, o por la hemorragia durante el parto. Si los eritrocitos fetales son positivos para el antígeno Rh y la madre es Rh-negativa, la presencia de eritrocitos fetales en la circulación materna puede estimular al sistema inmu-nológico de la madre a que forme anticuerpos anti-Rh. El feto primogénito por lo general se salva de los efectos de los anticuerpos maternos (a menudo porque todavía no se han formado en cantidades suficientes), pero en los embarazos posteriores los fetos Rh-positivos son atacados por los anticuerpos anti-Rh maternos, que pasan a la circulación fetal. Estos anticuerpos provocan la hemolisis de los eritrocitos fetales Rh-positivos, y el feto sufre **eritroblastosis fetal** que también se conoce como **enfermedad hemolítica-** En los casos graves, la bilirrubina liberada por los glóbulos rojos he-molizados causa ictericia y daño cerebral además de la anemia. Cuando se diagnostica, la enfermedad se trata con ex-sanguinotransfusiones de sangre de donante Rh-negativo ya sea al feto o al recién nacido. Mediante el análisis del líquido amniótico puede obtenerse una indicación sobre la gravedad de la enfermedad.

portancia. Debido a la inmadurez de su sistema inmunológi-co, el feto sólo produce pequeñas cantidades de anticuerpos. La transferencia de anticuerpos de la madre confiere al recién nacido una inmunidad pasiva contra ciertas enfermedades comunes de la infancia como la viruela, la difteria y el sarampión hasta que el sistema inmunológico del bebé comienza a funcionar con más efectividad.

Otra proteína materna, la **transferrina,** es importante porque, como su nombre lo indica, transporta hierro hacia el feto. La superficie placentaria contiene receptores específicos para esta proteína. Parece que el hierro se disocia de su transportador, la transferrina, en la superficie placentaria y después se transporta activamente a los tejidos fetales.

Síntesis y secreción de las hormonas placentarias

La placenta, específicamente el sincitiotrofoblasto, es un importante órgano endocrino durante la mayor parte del embrazo. Produce tanto hormonas esteroideas como proteicas. La primera proteohormona en producirse es la **gonadoropina coriónica humana (HCG),** que es responsable de nantener al cuerpo lúteo y su producción de progesterona y ¡strógenos. Puesto que su síntesis comienza incluso antes de a implantación, la presencia de esta hormona en la orina naterna constituye la base de muchas de las pruebas de [¿agnóstico de embarazo. La producción de HCG es máxima aproximadamente en la octava semana de embarazo y después se reduce de forma gradual. Hacia el final del primer trimestre, la placenta produce estrógenos y progesterona en cantidad suficiente para que pueda mantenerse el embarazo incluso si el cuerpo lúteo se extirpa quirúrgicamente. La placenta puede sintetizar progesterona en forma independiente a partir de precursores de acetato o colesterol, pero no contiene el aparato enzimático completo para la síntesis de los estrógenos. Para poder sintetizar estrógenos la placenta debe operar en armonía con la glándula suprarrenal y posiblemente el hígado fetales; estas estructuras poseen las enzimas de las cuales carece la placenta.

Otra proteohormona placentaria es la **somatomamotropina coriónica** también llamada **lactógeno placentario humano.** Similar en estructura a la hormona de crecimiento humana, influye sobre el crecimiento, la lactancia y el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos. La placenta también produce pequeñas cantidades de **tirotropina coriónica y** de **corticotropina coriónica.** Cuando se segregan hacia la circulación materna, algunas de las hormonas placentarias estimulan cambios en el metabolismo y la función cardiovascular de la madre,'los cuales aseguran que los tipos y las cantidades apropiadas de nutrientes y sustratos fundamentales alcancen la placenta y se transporten al feto.

Un buen ejemplo de una hormona placentaria que influye sobre la madre es la **hormona de crecimiento placentaria humana.** Esta hormona, que difiere en trece aminoácidos de la hormona de crecimiento hipofisiaria, se produce en el sincitiotrofoblasto. La hormona placentaria de crecimiento no es detectable en el suero fetal, aunque al parecer influye sobre el crecimiento de la placenta de manera paracrina. Esta hormona fetal ejerce un profundo efecto en la madre. Durante las primeras quince a 20 semanas del embarazo la hormona de crecimiento hipofisiaria materna es la principal forma hormonal presente en la circulación de la madre, pero a partir de las quince semanas hasta el término, esta hormona es remplazada gradualmente por la hormona de crecimiento placentaria hasta el punto que la hormona materna deja de ser detectable en el suero materno. Una de las funciones principales de esta hormona parece ser la regulación de los niveles de glucosa en sangre de la madre para asegurar al feto un aporte adecuado de nutrientes. La secreción de la hormona placentaria de crecimiento se estimula por los niveles bajos de glucemia. El aumento de los niveles de la hormona estimula la gluconeogénesis en el hígado y en otros órganos de la madre, aumentando así los niveles de glucosa disponibles para el uso del feto.

En ciertos aspectos, la placenta duplica el sistema de control multinivel que regula la producción de hormonas en el recién nacido. Las células del citotrofoblasto producen un homólogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), similar a como lo hace el hipotálamo. La GnRH pasa entonces al interior del sincitiotrofoblasto en donde, con ciertos péptidos opiáceos y sus receptores (que han sido identificados en el sincitiotrofoblasto), estimulan la liberación de la HCG a partir del sincitiotrofoblasto. Los péptidos opiáceos y sus receptores también intervienen en la liberación de la somatomamotropina coriónica a partir del sincitiotrofoblasto. Por último, parece que la HCG interviene en la regulación de la síntesis de los esteroides placentarios en el sincitiotrofoblasto.

Además de las hormonas, la placenta produce una gran diversidad de otras proteínas que en principio se han identificado con técnicas inmunológicas. Las funciones de las docenas de proteínas placentarias que se han descubierto aún no son claras.

Inmunología placentaria

Uno de los mayores misterios del embarazo es por qué el feto y la placenta, que desde el punto de vista inmunológico son diferentes de la madre, no son reconocidos como tejidos extraños y rechazados por el sistema inmunológico de ella (el rechazo inmunológico de los tejidos extraños normalmente ocurre debido a la activación de los linfocitos citotóxicos, pero también son posibles las respuestas humorales inmunes). A pesar de la multitud de investigaciones que se han dedicado a este tema, la respuesta a esta pregunta aún se desconoce. Se han sugerido varias explicaciones amplias para la especial tolerancia de la madre a la presencia prolongada del embrión, inmunológicamente diferente, durante el embarazo.

La primera posibilidad es que los tejidos fetales, en especial los de la placenta, que constituyen la interface directa entre el feto y la madre, no presenten antígenos extraños al sistema inmunológico de la madre. Hasta cierto punto, esta hipótesis es verdadera porque ni el sincitiotrofoblasto ni el citotrofoblasto no velloso **(cápsula citotrofoblástica)** expresan los dos tipos principales de antígenos mayores de histocompatibilidad que desencadenan la respuesta inmunológica del huésped en el rechazo de los injertos de tejidos (por ejemplo, un trasplante de riñon). Sin embargo, estos antíge-

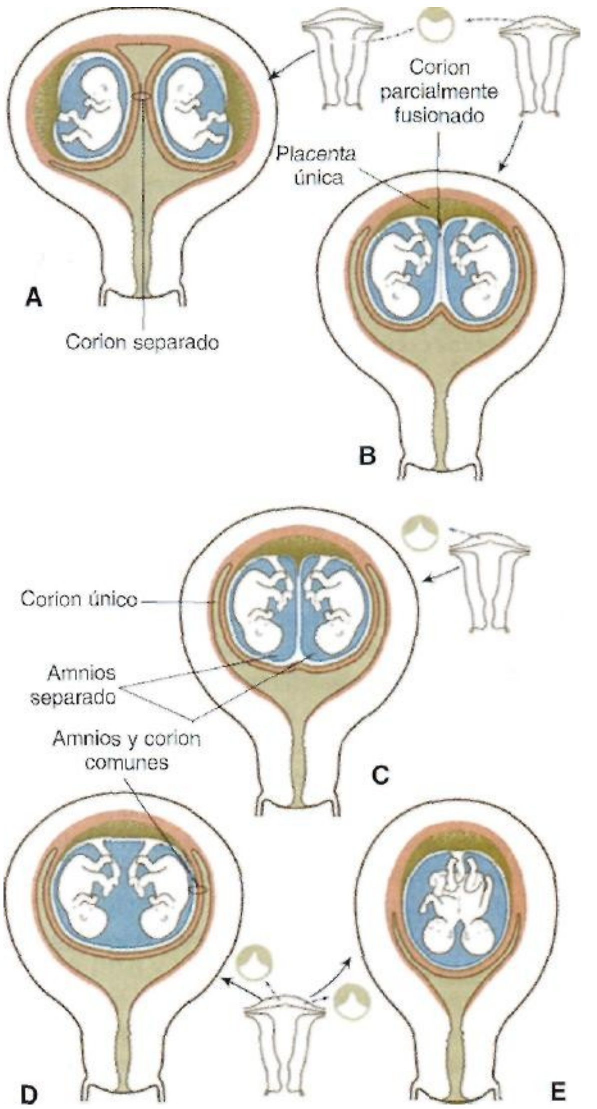


Figura 6-15 Membranas extraembrionarias en embarazos múltiples. A. Membranas completamente separadas en gemelos dicigóticos o en gemelos monocigóticos completamente separados. B. Placenta única fusionada, amnios separados y corion fusionados parcialmente. C. Placenta única con vasos separados o únicos fusionados y amnios separados encerrados en un corion común. D y E. Placenta y cavidad amniótica únicas en gemelos separados o fusionados.

nos están presentes en las células del feto y en los tejidos estromales de la placenta. La expresión de los antígenos menores de histocompatibilidad (por ejemplo, el antígeno HY en fetos masculinos [capítulo 15]) sigue un patrón similar. No obstante, los tejidos trofoblásticos expresan otros antígenos menores. Además, a causa de las brechas existentes en la barrera placentaria, es frecuente encontrar glóbulos fetales rojos y blancos circulando en la sangre materna. Estas células deberían poder sensibilizar al sistema de defensas de la madre.

La segunda explicación es que el sistema inmunológico de la madre sufre una especie de bloqueo durante el embarazo, de manera que no reacciona a los antígenos totales a los cuales se expone. Pese a ello, la madre es capaz de poner en marcha una respuesta inmunológica a la infección o al injerto de un tejido extraño. Parece probable que exista una represión selectiva del sistema inmunológico ante los antígenos fetales, aunque la respuesta de incompatibilidad Rh muestra que ésta no debe de ser total.

Una tercera posibilidad es que la barrera decidual local impida el reconocimiento inmunológico del feto por parte de la madre o el paso de células inmunocompetent.es de la madre al feto. Hay pruebas de la existencia de una barrera decidual funcional, pero en un número importante de casos se sabe que esa barrera se rompe debido a traumatismos o enfermedades.

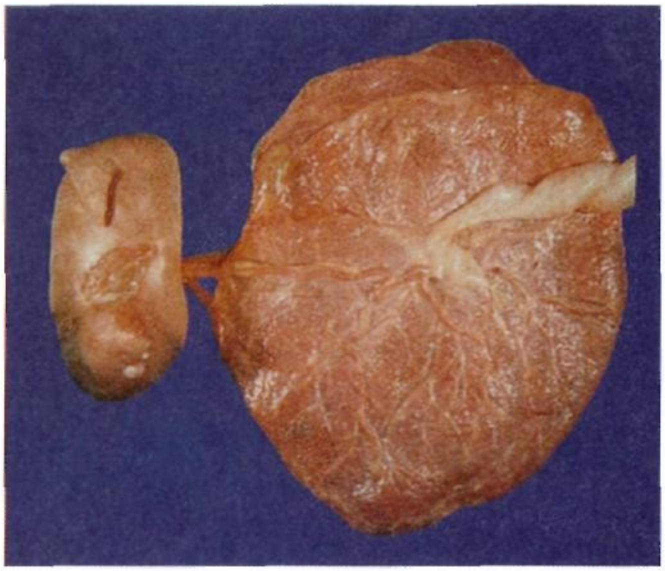


Figura 6-16 Placentas gemelas fusionadas con un cordón umbilical que viene de su centro y se conecta con un feto anatómicamente normal a la derecha. A la izquierda se aprecia un monstruo acárdico informe. Este fenómeno se relaciona con el paso de sangre a través de una circulación común desde el embrión acárdico hacia el otro miembro de la pareja (fotografía # 7702 de la Arey-Depeña Pediatric Pathology Photographic Collection, Human Development Anatomy Center, National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology).

En la actualidad, los estudios están dirigidos a situaciones como el aborto espontáneo de repetición, con la esperanza de encontrar otras claves sobre las complejas interrelaciones inmunológicas entre el feto y la madre. En todo caso, es evidente que no se trata de una relación sencilla. Sin embargo, la solución a este problema puede aportar datos que podrían aplicarse a la problemática del rechazo de trasplantes de órganos y tejidos.

LA PLACENTA DESPUÉS DEL NACIMIENTO

Unos 30 minutos después del parto, la placenta, las membranas embrionarias y el resto del cordón umbilical, junto con gran parte de la decidua materna, son expulsados del útero en lo que se denomina **alumbramiento** o **cuarto período del parto.** La superficie fetal de la placenta es lisa, brillante y grisácea a causa del amnios que cubre el lado fetal de la placa coriónica. La superficie materna es de un rojo mate y puede tener coágulos de sangre; es necesario examinarla con cuidado porque si falta un cotiledón y éste se queda retenido en la pared uterina, puede causar una seria hemorragia en el posparto. Conocer algunos tipos de patologías placentarias puede arrojar información sobre los factores intrauterinos susceptibles de afectar el bienestar del recién nacido (Correlación clínica 6-3).

LA PLACENTA Y LAS MEMBRANAS EN LOS EMBARAZOS MÚLTIPLES

Durante los embarazos múltiples son posibles varias configuraciones diferentes de la placenta y las membranas extraembrionarias. Los gemelos dicigóticos o monocigóticos que resultan de la separación completa de los blastómeros muy al comienzo de la segmentación pueden tener placentas y membranas separadas si los dos embriones se implantan en lugares distantes en la pared uterina (figura 6-15 A). En contraste, si los lugares de implantación están muy cerca uno del otro, las placentas y los corion (que al comienzo de la implantación estaban separados) pueden fusionarse, aunque los sistemas vasculares de los dos embriones permanecen separados (figura 6-15 B). Cuando los gemelos monocigóticos se forman por la separación de la masa celular interna del blastocisto, lo frecuente es que tengan una placenta y un corion común, pero en el interior del mismo cada embrión se desarrolla dentro de una bolsa amniótica adherente (figura 6-15 C). En este caso, los sistemas vasculares pueden estar separados o fusionados en la placenta común. Cuando los sistemas vasculares están fusionados, un gemelo puede recibir una proporción mayor del flujo sanguíneo placentario que el otro; esto puede redundar en un retraso leve a severo del crecimiento del embrión que recibe menos sangre de la placenta. El gemelo del cual la sangre es transfundida al otro suele estar gravemente malformado y recibe el nombre de **monstruo acárdico** (figura 6-16).

CORRELACIÓN CLÍNICA 6-3

Afecciones placentarias

Las afecciones placentarias cubren un amplio espectro, que va desde las anomalías del lugar de implantación hasta las neoplasias y las infecciones bacterianas. Puede aprenderse mucho de la historia pasada y de las perspectivas del recién nacido cuando se examina la placenta. Esta correlación sólo tiene que ver con aquellos aspectos de la patología placentaria que son importantes para los mecanismos del desarrollo.

LUGARES DE IMPLANTACIÓN ANÓMALOS

Un lugar anómalo de implantación dentro de la cavidad uterina se conoce como **placenta previa** (el embarazo ectópico se explica en el capítulo 3). Cuando una parte de la placenta cubre el orificio cervical de la cavidad uterina, su presencia es un obstáculo mecánico en el canal del parto. Además, la hemorragia, que puede ser mortal para el feto e incluso para la madre, es una consecuencia habitual de la placenta previa

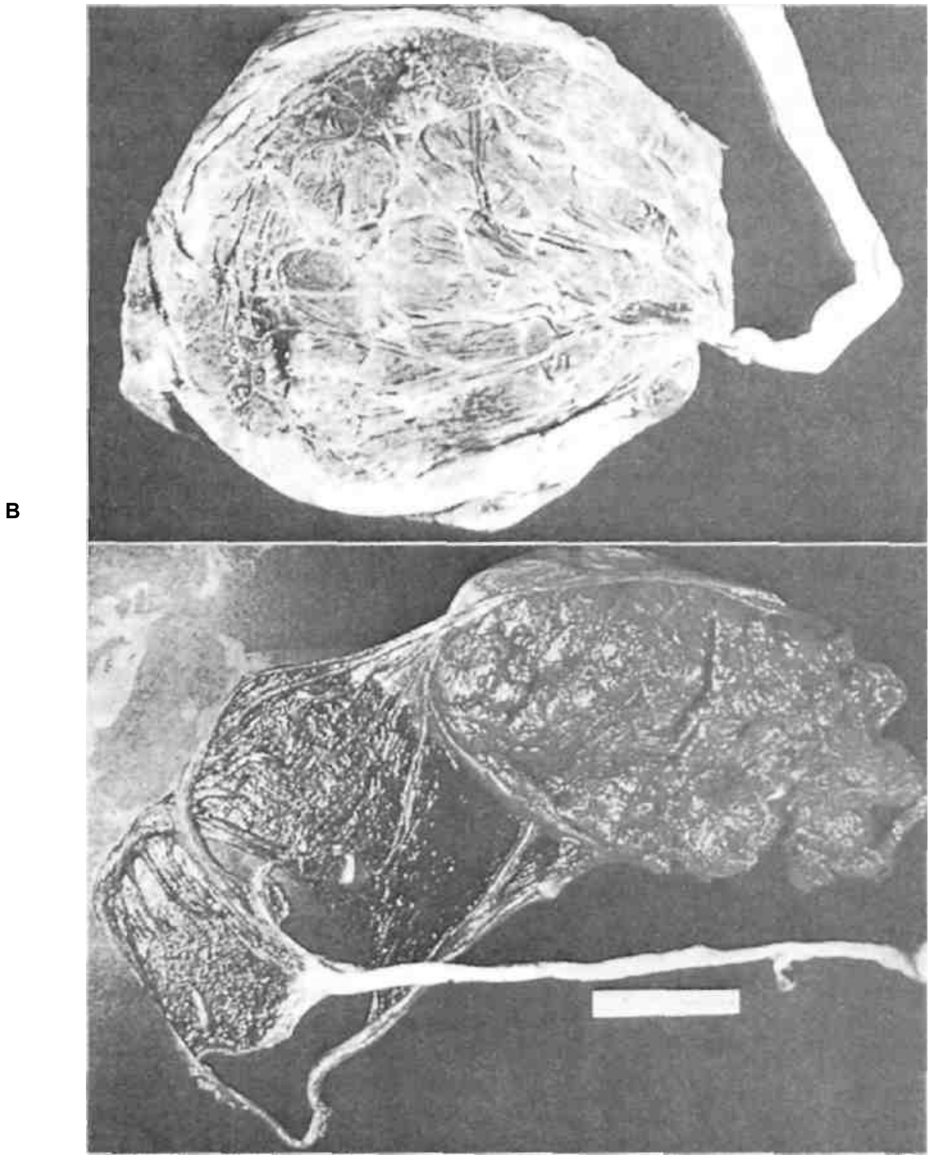


Figura 6-17 Variaciones en la forma de la placenta. A. Inserción marginal del cordón umbilical, B. inserción velamentosa del cordón umbilical (tomado de Nayeye RL: *Disorders of the placenta, fetus and neonate,* San Luis, 1992, Mosby).

CORRELACIÓN CLÍNICA 6-3

Afecciones placentarias *{continuación)*

como resultado de la separación prematura de parte de la placenta del útero.

ANOMALÍAS PLACENTARIAS MACROSCÓPICAS

Se han descrito muchas variaciones en la forma de la placenta, pero pocas parecen tener alguna importancia funcional. Una de ellas es la inserción marginal en lugar de central del cordón umbilical (figura 6-17 A). Si el cordón umbilical se inserta en las membranas por fuera de los límites de la placenta misma, se conoce como **inserción velamentosa** del cordón umbilical (figura 6-17 B).

La placenta propiamente dicha puede subdividirse en **lóbulos accesorios** (figura 6-17 C), o estar dividida por completo en dos partes por una membrana lisa en medio (figura 6-17 D).

MOLA HIDATIDIFORME

La mola hidatidiforme es una afección no invasiva en la cual muchas de las vellosidades coriónicas se caracterizan por tumefacciones nodulares, que les dan una apariencia similar a racimos de uvas. Por lo común, gran parte de la superficie de la placenta adopata este aspecto; además, el embrión está

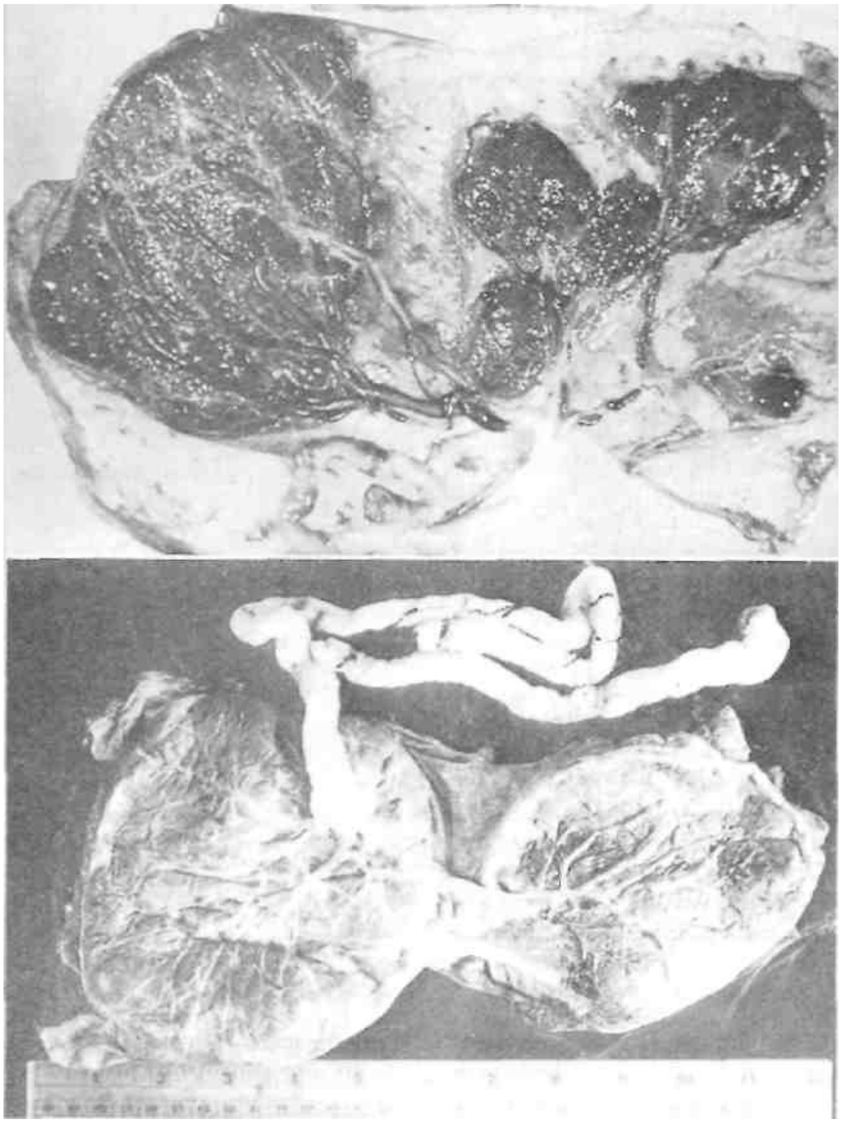


Figura 6-17 *{continuación)* C. placenta con lóbulos accesorios *(succenturíata),* D. placenta completamente bilobulada.

Continúa

CORRELACIÓN CLÍNICA 6-3

Afecciones placentarias *(continuación)*

ausente o es ¡nviable (figura 6-18). Las vellosidades no muestran signos de vascularización.

El análisis genético ha demostrado que las molas hidatidi-formes representan los resultados de la impronta paterna en la cual el pronúcleo femenino del óvulo no participa en el desarrollo (capítulo 3). En vez de ello, el material cromosómico se deriva de dos espermatozoides que han penetrado en el óvulo, o de la duplicación de un pronúcleo espermático único en el interior del óvulo. Los cromosomas de las molas hidati-diformes son derivados paternos, 46 XX, ya que el número de genes letales en los embriones 46 YY es incompatible con su supervivencia.

CORIOCARCINOMA

Los **coriocarcinomas** son tumores malignos derivados del citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto embrionarios. Estos tumores son muy invasivos de los tejidos deciduales y de los vasos maternos. A semejanza de la mola hidatidiforme, la mayoría de los coriocarcinomas sólo contiene cromosomas derivados del padre y por tanto son producto de la impronta paterna.

BIOPSIA DE LA VELLOSIDAD CORIÓNICA

Recientemente se ha empezado a practicar las biopsias de la vellosidad coriónica en la segunda mitad del segundo mes de vida embrionaria, en lugar de la obtención de la muestra de líquido amniótico. Este procedimiento se realiza bajo guía eco-gráfica y se obtienen biopsias de vellosidades coriónicas para el análisis de posibles anomalías cromosómicas o para el diagnóstico de ciertos problemas metabólicos.

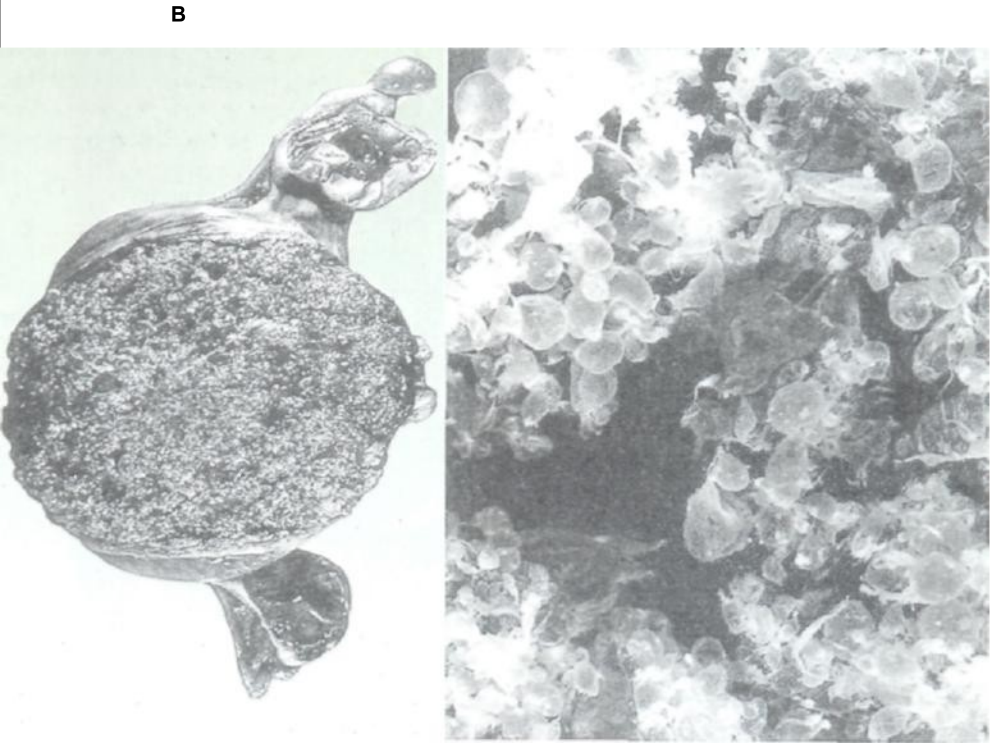


Figura 6-18 A. Útero aumentado de tamaño que contiene una mola hidatidiforme. Los ovarios *(arriba* y *abajo)* contienen quistes tecaluteínicos bilaterales, B. mayor aumento que muestra las vellosidades edematosas (A. tomado de Benirschke K, Kauffmann P: *Pathology oí the human placenta,* 2a. ed., Nueva York, 1990, Springer-Verlag. B. cortesía de K. Benirschke, San Diego).

En los gemelos fusionados y rara vez en los gemelos dicigóticos con mínima separación de la masa celular interna, los embriones se desarrollan en el interior de un amnios y un corion único y tienen una placenta común con una irrigación sanguínea también común (figura 6-15 D y E). Esta situación, y las ya descritas, pueden determinarse con facilidad al examinar las membranas de la placenta. En una época se creía que podía determinarse si los gemelos eran monocigóticos o dicigóticos con sólo examinar las membranas. Aunque en la mayoría de los casos es posible hacer la deducción correcta, este método no es infalible. Para hacer el diagnóstico definitivo deben usarse otros métodos que van desde la

CASO CLÍNICO

El obstetra de una mujer de 32 años de edad observa que su aumento de peso hacia el final del embarazo es excesi- \ vo. Al menos parte de dicho aumento parece ser el resulta-do de un volumen de líquido amniótico mayor del normal. I Ella reside en una remota área rural lejos de un centro de diagnóstico ecográfico. Se le hace una amniocentesis y el ■ laboratorio informa acerca de la presencia de un nivel ele- j vado de alfa-fetoproteína en el líquido amniótico. El médico está preocupado de que este embarazo no tenga como resultado un parto normal.

¿Qué afección sospecha el médico y por qué?

A. Atresia esofágica
B. Agenesia renal
C. Trillizos
D. Anencefalia
E. Placenta previa

observación simple del sexo, el color de los ojos y los patrones de las huellas digitales hasta la determinación del tipo sanguíneo o incluso de la composición del ácido desoxirribonucleico (DNA). En la actualidad, con los trasplantes de células y de órganos puede ser vital saber si los gemelos son monocigóticos en el caso de que uno de ellos desarrolle una afección que pueda tratarse con un trasplante.

RESUMEN

- Las membranas extraembrionarias comprenden el corion (la combinación del trofoblasto más el mesodermo extraembrionario subyacente), el amnios, el saco vitelino y la alantoides.
- El amnios, una delgada membrana ectodérmica tapizada con mesodermo, crece hasta encerrar al embrión a la manera de un globo. Está lleno de un líquido transparente que es generado en muchas partes como la piel del feto, el mismo amnios, los riñones fetales y posiblemente los vasos fetales. Al término del embarazo el volumen del líquido amniótico se aproxima a 1 L. El líquido amniótico se elimina mediante intercambio a través de la membrana amniótica y deglución fetal.
- El saco vitelino es una estructura de situación ventral tapizada por endodermo y que no tiene una función nutritiva en los embriones de los mamíferos. Los islotes sanguíneos mesodérmi-cos en la pared del saco vitelino forman las primeras células sanguíneas y los primeros vasos. Las células germinales primordiales son reconocibles en la pared del saco vitelino, pero se originan en el mesodermo extraembrionario cerca de la base de la alantoides.
- La alantoides es un pequeño divertículo tapizado de endodermo, situado en el lado ventral del intestino posterior en los seres humanos. No tiene una función directa de respiración ni de almacenamiento de desechos. Estas funciones las cumplen la placenta y los vasos umbilicales que surgen al mismo tiempo que la alantoides.
- Las vellosidades coriónicas se forman como evaginaciones externas del trofoblasto. Las vellosidades primarias son proyecciones de solo trofoblasto. Cuando se forma una zona mesenquimatosa en el interior de una vellosidad, se convierte en vellosidad secundaria y cuando el mesénquima se vasculariza, la vellosidad es terciaria. Conforme maduran las vellosidades, el citotrofoblasto de algunas de ellas crece a través del sincitiotrofoblasto en forma de columnas de células citotrofoblásticas y establece contacto con el tejido endometrial materno. El citotrofoblasto continúa creciendo alrededor del espacio lleno de sangre que rodea al corion hasta formar una cápsula citotrofoblástica, que es la interfase directa entre los tejidos maternos y fetales. Las vellosidades que hacen contacto directo con los tejidos maternos se llaman de anclaje; las que no lo hacen se llaman flotantes. Puesto que las vellosidades coriónicas flotan en un lago de sangre materna, la placenta humana se clasifica como placenta hemocorial.

Estimuladas por el embrión al implantarse, las células del estroma endometrial experimentan la reacción decidual. Los tejidos maternos que se pierden en el parto reciben el nombre global de decidua. La decidua basal subyace a la placenta; la capsular, engloba al resto del corion como una cápsula; las partes de la pared uterina que no están ocupadas por el corion fetal constituyen la decidua parietal. Conforme el corion fetal madura, se subdivide en un corion leve, en el cual las vellosidades sufren regresión, y el corion frondoso, que es la región del corion mas próxima a los tejidos básales del endometrio. El corion frondoso dará lugar a la placenta.

La placenta madura consta de la pared del corion (la placa coriónica) y numerosas vellosidades que se proyectan desde ella. La superficie fetal de la placenta es lisa y brillante a causa de la aposición de la membrana amniótica. La superficie materna es mate y lobulada, con cotiledones de numerosas vellosidades placentarias y sus ramificaciones. El cordón umbilical (que en un principio fue el tallo de conexión) se inserta en el centro de la placenta. La sangre procedente del feto llega a la placenta a través de las arterias umbilicales. Éstas se ramifican en numerosos vasos pequeños, que terminan en asas capilares en los extremos de las vellosidades placentarias. Allí se intercambian el oxígeno, los nutrientes y los desechos entre la sangre materna y la fetal, que baña a las vellosidades. La sangre fetal regresa al cuerpo del feto maduro a través de una vena umbilical única. La sangre materna que sale por los extremos abiertos de las arterias espirales del endometrio baña las vellosidades placentarias.

La transferencia de sustancias desde la sangre fetal a la materna tiene que discurrir a través del endotelio de los capilares fetales, la lámina basal y los tejidos trofoblásticos antes de llegar a la sangre materna. La transferencia de sustancias se logra en virtud de mecanismos activos y pasivos. Además de las sustancias normales, el alcohol, ciertos medicamentos y algunos agentes infecciosos pueden pasar desde la sangre materna hasta la circulación fetal y entorpecer el desarrollo normal. Si un feto es Rh-positivo y la madre es Rh-negativa, los anticuerpos anti-Rh maternos procedentes de un embarazo anterior pueden pasar al feto y causarle una eritroblastosis fetal o enfermedad hemolítica.

La placenta produce una gran variedad de hormonas, muchas de las cuales suelen sintetizarse en el hipotálamo y la adenohipófisis. La primera hormona en liberarse es la HCG, que sirve de base a muchas de las pruebas de embarazo. Otras hormonas placentarias son la somatomamotropina coriónica (lactógeno placentario humano), las hormonas esteroideas y la tirotropina y corticotropina coriónicas.

- Los tejidos fetales y placentarios son diferentes de los de la madre desde el punto de vista inmunológico, pero el sistema inmunológico de la madre no rechaza a la placenta y al feto. Las razones aún no están del todo claras, pero algunas explicaciones hacen referencia a la reducida antigenicidad de los tejidos del trofoblasto, el bloqueo del sistema inmunológico materno durante el embarazo y a barreras inmunológicas locales entre el feto y la madre.
- La placenta con membranas fetales se expulsa unos 30 minutos después del feto. La inspección de la placenta puede revelar anomalías placentarias, falta de cotiledones o la disposición de las membranas en los embarazos múltiples. Este último dato puede ayudar a determinar si el origen de un embarazo múltiple es o no monocigótico. Los hallazgos patológicos de la placenta incluyen las anomalías morfológicas macroscópicas, la mola hidatidiforme benigna y los coriocarcinomas malignos.

PREGUNTAS DE REPASO

1. En la placenta madura, ¿qué tejido fetal está en relación directa con el tejido conectivo uterino materno?
   A. El citotrofoblasto
   B. El sincitiotrofoblasto
   C. El mesodermo extraembrionario
   D. Las células deciduales
   E. Ninguna de las anteriores
2. ¿Qué afección se relaciona con la impronta paterna?
   A. Lóbulos placentarios accesorios
   B. Placenta previa
   C. Oligohidramnios
   D. Arteria umbilical única
   E. Mola hidatidiforme
3. ¿Los vasos sanguíneos con qué estructura entran en el componente fetal de la placenta?
   A. Decidua basal
   B. Alantoides
   C. Amnios
   D. Saco vitelino
   E. Decidua parietal
4. ¿Qué tipo de células invaden las arterias espirales maternas y reduce el flujo de sangre a través de sus extremos abiertos?
   A. Células de Hoffbauer
   B. Sincitiotrofoblasto
   C. Eritrocitos fetales
   D. Citotrofoblasto
   E. Epitelio amniótico
5. ¿Qué disposición de las membranas extraembrionarias puede encontrarse en el útero que contiene gemelos idénticos?
   A. Placenta y membrana amniótica comunes
   B. Placenta y corion comunes, amnios separados
   C. Placentas y membranas extraembrionarias separadas
   D. Placenta común, corion parcialmente fusionado
   E. Todas las anteriores
6. El segundo hijo de una mujer Rh-negativa de 28 años nace con una grave ictericia. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones caracteriza con mayor exactitud a su primer hijo?
   A. Varón
   B. Mujer
   C. Rh-positivo
   D. Rh-negativo
   E. Hidramnios

49.¿Por qué se llama a la placenta humana placenta de tipo hemocorial?

50.¿A través de qué capas de una vellosidad placentaria debe pasar una molécula de oxígeno para ir desde la sangre materna hasta la circulación embrionaria?

51.¿Cuál hormona embrionaria ha servido de base a muchas pruebas estándar de embarazo y por qué?

10. ¿Por qué la mujer embarazada tiene que tener mucho cuidado con lo que bebe o come?

REFERENCIAS

Ahmcd MS, Cemerikic B, AgLas A: Properties and functions of human placental opioid system, *Life Sci* 50:83-97, 1991.

Alsat E *et ai:* Human placental growth hormone, *Am J Obstet Gyneco*/177:1526-1534, 1997.

Aplin JD: Implantaron, trophoblast differentiation and haemochorial placentation mechanistic evidence in vivo and in vitro, *J Cell Sci* 99:681-692, 1991.

Bcnirschkc K, Kaufmann P: *Pathology ofthe human placenta,* 2a. ed., Nueva York, 1990, Springer-Verlag.

Billingham RE, Beer AE: Reproductive immunology: past, present and future, *Prospecl Biol Med* 27:259-275, 1984.

Bohn H, Dati F, Lueben G: Human trophoblast specific products other than hormones. En Loke YW, Whyte A, eds.: *Biology of trophoblast,* Amsterdam, 1983, Elsevier Science, págs. 317-352.

Bohn H, Winckler W, Grundmann U: Immunochemically detected placental proteins and their biological functions, *Arch Gynecol Obstet* 249:107-118, 1991.

Boyd JD, Hamilton WJ: *The human placenta,* Cambridge, Inglaterra, 1970, Heffer& Sons.

Chamberlain GVP, Wilkinson AW, eds.: *Placental transfer* Tunbridge Wells, Kent, Inglaterra, 1979, Pitman Medical.

Cullen TS: *Embryology, anatomy and diseases of the umbilicus, together with diseases ofthe urachus,* Filadelfia, 1916, WB Saunders.

Dallaire L, Potier M: Amniotic fluid. En Milunsky A, ed: *Genetic disorders and the fetus,* Nueva York, 1986, Plenum, págs. 53-97.

Dcarden L, Ockleford CD: Structure of human trophoblast correlation with function. En Loke Y W, Whyte A, eds.: *Biology of trophoblast,* Amsterdam, 1983, Elsevier Science, págs. 69-110.

Demir R *et al.:* Classification of human placental stem villi review of structural and functional aspects, *Micros Res Techn* 38:29-41, 1997.

Enders AC: Trophoblast differentiation during the transition from trophoblastic plate to lacunar stage of implantation in the rhesus monkey and human, *Am JAnat* 186:85-98, 1989.

Faber JJ, Thornburg KL, eds.: *Placentalphysiology,* Nueva York, 1983, Raven.

Foidart J-M *et ai:* The human placenta becomes haemochorial at the 13th week of pregnancy, *Int J Dev Biol* 36:451-453, 1992. Garnica AD, Chan W-Y: The role of the placenta in fetal nutrition and growth, *JAm CollNutr* 15:206-222, 1996. Gcnbacev O *et ai:* Regulation of human placental development by oxygen tensión, *Science* 277:1669-1672, 1997. Kauffmann P: Basic morphology of the fetal and maternal circuits in the human placenta, *Contrib Gynecol Obstet* 13:5-17, 1985. Kauffmann P, Burton G: Anatomy and génesis of the placenta. En Knobil E, Ncill JD, eds.: *The physiology of reproduction,* 2a. ed., Nueva York, 1994, Raven, págs. 441-484. Knoll BJ: Gene expression in the human placental trophoblast a model for developmental gene regulation. *Placenta* 13:311-327, 1992.

Lavrey JP, ed: *The human placenta: clínica! perspectives,* Rockville, Md, 1987, Aspen. LokeYW, King A: *Human implantation,* Cambridge, Inglaterra, 1995, Cambridge University Press.

Morriss FJ, Boyd RDH, Mahendran D: Placental transpon. En Knobil E, Neill JD, eds.: *The physiology of reproduction,* 2a. ed., Nueva York, 1994, Raven, págs. 813-861.

Nacye RL: *Disorders of the placenta, fetus, and neonate,* San Luis, 1992, Mosby. .

Ramsey EM: *The placenta human and animal,* Nueva York, 1982, Praeger.

Schneider H: Placental transport function, *Reprod Fértil Dev* 3:345-353, 1991. Schneider H: The role of the placenta in nutrition of the human fetus, *Am J Obstet Gynecol* 164:967-973,1991. Schroeder J: Review article transplacental passage of blood cells, *J MedGenet* 12:230-242,1975. Sibley CP, Boyd RDH: Mechanisms of transfer across the human placenta. En Polin R, Fox W, eds.: *Fetal and neonatal physiology,* vol. 1, Filadelfia, 1992, WB Saunders, págs. 62-74. Truman P, Ford HC The brush border of the human term placenta, *Biochem Biophys Acta* 779:139-160,1984.

1)

PROBLEMAS DEL DESARROLLO: CAUSAS, MECANISMOS Y PATRONES

Las malformaciones congénitas han atraído la atención desde el inicio de la historia de la humanidad. Cuando se veían en los seres humanos o en los animales, las malformaciones se interpretaban como buenos o malos augurios. A causa de la gran importancia que se atribuía a las malformaciones congénitas, a menudo aparecían representados en las manifestaciones artísticas (esculturas o pinturas). En época tan lejana como el período clásico griego, ya se especulaba que las impresiones recibidas por la madre durante el embarazo (por ejemplo, que la asustara un animal) hacían que el desarrollo se alterara. En otras culturas, se suponía que las mujeres que daban a luz a criaturas malformadas habían tenido tratos con el diablo o con otros espíritus malignos.

Las primeras representaciones artísticas de fetos mal formados guardan tal exactitud anatómica que con frecuencia es posible diagnosticar afecciones o síndromes específicos a partir de ellas (figura 7-1 A). En la Edad Media, las representaciones de las malformaciones eran mucho más imaginativas y eran frecuentes las representaciones de ellas como híbridos de seres humanos y animales (figura 7-1 B).

Ambrosio Paré, cirujano francés del siglo XVI, fue el primero en aplicar una metodología cicntifica al problema de las malformaciones congénitas; propuso la función para los factores hereditarios y las influencias mecánicas como la compresión intrauterina en la génesis de los defectos congénitos. Menos de un siglo más tarde, William Harvey, a quien también se atribuye la primera descripción de la circulación de la sangre, elaboró el concepto de la detención del desarrollo y una nueva concepción sobre las causas mecánicas de los defectos congénitos.

Al comienzo del siglo XIX, Etienne Geoffroy de St. Hilaire acuñó el término **teratología,** que literalmente significa "el estudio de los monstruos" para describir la ciencia que estudia las malformaciones congénitas. Al final del siglo XIX, el estudio científico de la teratología se asentó sobre bases más sólidas gracias a la publicación de varios tratados enciclopédicos que cubrieron de forma exhaustiva los aspectos anatómicos de las malformaciones congénitas.

Con el desarrollo de la embriología experimental y la genética a principios del siglo XX, los investigadores comenzaron a producir anomalías congénitas específicas mediante manipulaciones genéticas o embriológicas en animales de experimentación. Esto condujo a la desmitificación de las anomalías congénitas y a la búsqueda de explicaciones racionales y científicas para estos defectos. No obstante, las viejas creencias están muy arraigadas y aún hoy los pacientes tienden a creer en muchas de ellas.

La primera de las dos piedras angulares de la teratología humana se puso en 1941 cuando Gregg en Australia demostró que el virus de la **rubéola** era la causa de un **síndrome** de desarrollo anómalo que comprendía defectos en los ojos, los oídos y el corazón. Unos 20 años más tarde, la trágica historia de la **talidomida** sensibilizó a la comunidad médica sobre el peligro potencial de ciertos medicamentos y otros teratógenos ambientales (agentes que pueden producir malformaciones congénitas) para el desarrollo embrionario.

La talidomida es un sedante muy efectivo que se usó ampliamente en Alemania Occidental, Australia y otros países a fines de la década de 1950. Pronto, los médicos comenzaron a observar bebés que nacían con defectos congénitos poco frecuentes. Un ejemplo es la **focomelia** (que significa "miembros de foca"), una afección en la cual las manos y los pies parecen surgir casi directamente del hombro y la cadera (figura 7-2). Otro es la **amelia,** en la cual un miembro falta por completo. Sólo después de cuidadoso trabajo de investigación epidemiológica que comprendió la recogida de informes de casos individuales y análisis de los medicamentos que la madre había tomado al comienzo del embarazo, fue posible identificar a la talidomida como la causa de las malformaciones. La talidomida es un medicamento de elección en el tratamiento de la lepra y se usa en la actualidad en Sudamérica, donde aun siguen naciendo bebés con embriopatía por talidomida. Con las investigaciones que siguieron a la ca-

B

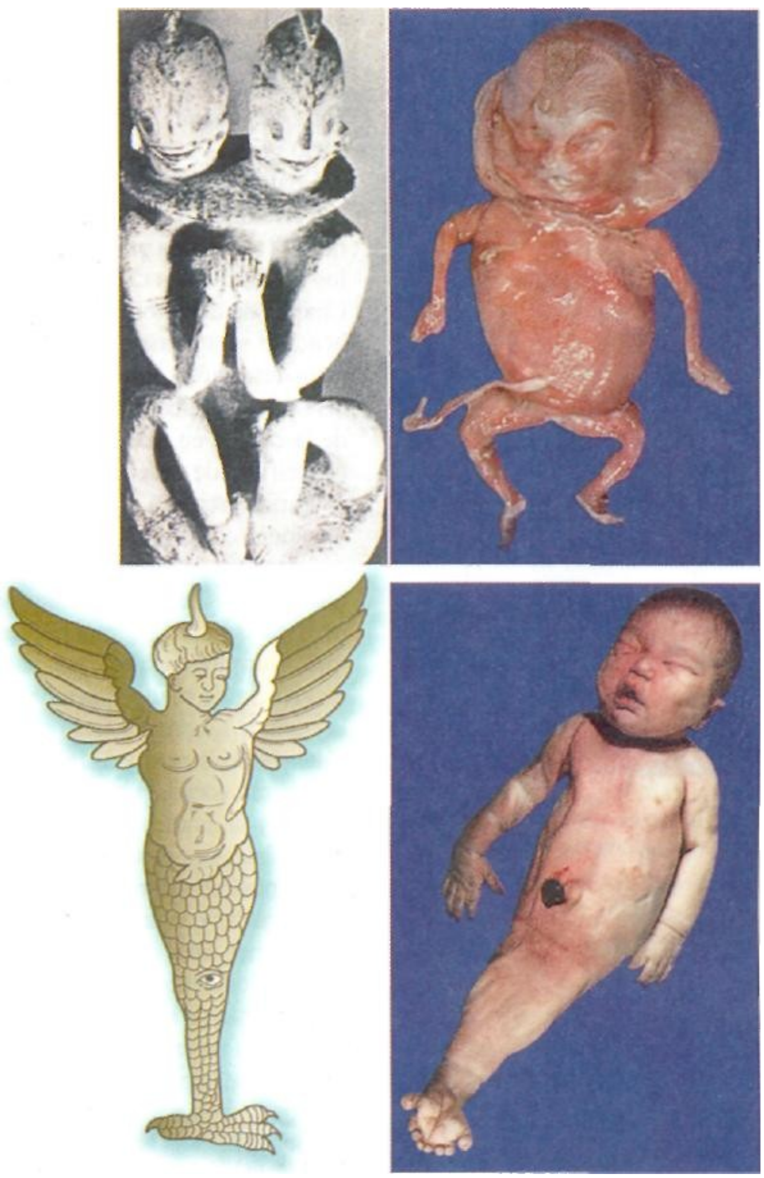


Figura 7-1 A. Talla en yeso de Nueva Irlanda en el Pacífico Sur que muestra unos gemelos unidos bicéfalos bibráquicos *(izquierda).* Nótese también el "collar" situado debajo de las cabezas, que es una representación de la malformación del higroma quístico del cuello *(derecha).* B. El niño pájaro de Paré (hacia 1520) *(izquierda).* Feto muerto con sirenomelia (piernas fusionadas) (derecha). Compárese con la parte inferior del niño pájaro (A *[izquierda]* tomado de Brodsky I: *Med J Aust* 1:417-420, 1943. A *[derecha)* y B *[derecha]* cortesía de M. Barr, Ann Arbor, Michigan).

tástrofe provocada por ese medicamento, la teratología cumplió su mayoría de edad. Sin embargo, resulta impresionante que, a pesar de los muchos esfuerzos, aún se desconocen las causas de la mayoría de las malformaciones congénitas.

PRINCIPIOS GENERALES

De acuerdo con la mayoría de los estudios, entre el 2 y el 3% de todos los recién nacidos vivos muestran al menos una malformación congénita reconocible. El porcentaje se duplica cuando se consideran las anomalías diagnosticadas en los niños durante los primeros años de la infancia. Con la disminución de la mortalidad infantil debida a enfermedades infecciosas y problemas nutricionales, las malformaciones congénitas ocupan en la actualidad un puesto destacado entre las causas de mortalidad en esta población (más del 20%) y un porcentaje creciente (hasta un 30%) de los bebés ingresados en las unidades neonatales o pediátricas presentan diversas formas de enfermedades genéticas o de defectos congénitos.

Las malformaciones congénitas van desde las deficiencias enzimáticas causadas por sustituciones únicas de nu-

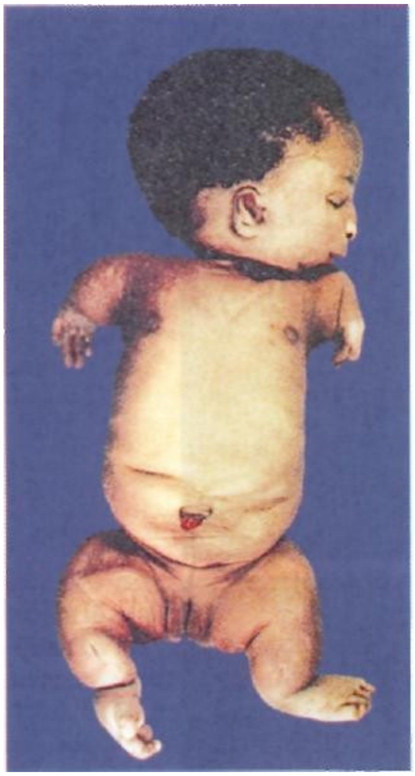


Figura 7-2 Focomelia de las cuatro extremidades. Este feto no había sido expuesto a la talidomida (cortesía M. Barr, Ann Arbor, Michigan).

cleótidos en la molécula de ácido desoxirribonucleico hasta complejas asociaciones de anomalías anatómicas macroscópicas. Aunque tradicionalmente los textos de embriología médica se ocupan en especial de los defectos estructurales o morfológicos (las malformaciones congénitas), hay un espectro continuo entre las anomalías bioquímicas puras y las que se manifiestan como estructuras anómalas. Este espectro continuo incluye anomalías que pueden ser estructurales, funcionales, metabólicas y del comportamiento.

Según los datos actuales, la génesis de los defectos congénitos / se debe a una interacción entre la dotación genética (del embrión y el ambiente en que se desarrolla. La información básica para el desarrollo está codificada en los genes, pero conforme se despliegan las instrucciones genéticas, las estructuras y órganos en desarrollo están sujetas a influencias micro o macroambientales que son compatibles con el desarrollo normal o pueden entorpecerlo. En el caso de las malformaciones de base genética, o anomalías basadas en aberraciones cromosómicas, el defecto es intrínseco y suele manifestarse aun en un ambiente normal. Las causas de tipo ambiental alteran los procesos embriológicos en presencia de un genotipo normal. No obstante, en otros casos, el ambiente y los genes interactúan. En ocasiones las condiciones ambientales pueden alterar profundamente la penetrancia (el grado de manifestación) de un gen anormal o la expresión de un componente de una cascada genética multifactorial.

Una de las primeras demostraciones de las interacciones entre la genética y el ambiente se produjo en la década de 1950 gracias a los experimentos de Fraser en la formación del paladar hendido en ratones. En presencia de cortisona (un teratógeno), 100% de los embriones de la cepa de ratones A/J nació con paladar hendido, en tanto que sólo 20% de los descendientes de la cepa C57BL nació con la anomalía. Cuando se cruzaron las dos cepas, la incidencia del paladar hendido se aproximó al 40%. Finalmente, se demostró que estos resultados estaban relacionados con diferencias en la tasa de crecimiento de las placas palatinas y con la anchura de la cabeza en días concretos de la embriogénesis que son específicas de cada cepa.

Varios factores se asocian con diversos tipos de malformaciones congénitas. En la actualidad, se entienden más como que están en el nivel de las asociaciones estadísticas y no como puntos que alteran controles específicos del desarrollo, pero que son claves importantes de por qué éste puede salir mal. Entre los factores que se asocian con el aumento de la incidencia de malformaciones congénitas se encuentran: 1) la edad de los padres, 2) la estación del año, 3) el país de residencia, 4) la raza y 5) las tendencias familiares.

Existen correlaciones bien conocidas entre la edad de los padres y la incidencia de ciertas malformaciones; una de las más clásicas es el **síndrome de Down** (figura 7-9) en niños cuyas madres son mayores de 35 años. Hay otras afecciones relacionadas con la edad de los padres (figura 7-3).

Algunos tipos de anomalías tienen una incidencia más alta entre los bebés que nacen en una cierta estación del año. Por ejemplo, la **anencefalia** (figura 7-4) se presenta con más frecuencia en enero. Una vez que se reconocen factores primarios que la provocan y que se producen durante el primer mes de la vida embrionaria, los investigadores han de buscar las posibles causas ambientales que son más prevalentes en abril. Se ha demostrado que la anencefalia guarda una elevada correlación con la **deficiencia de ácido fólico** en la madre. Su alta incidencia en los embarazos que empiezan al comienzo de la primavera puede relacionarse con deficiencias nutricionales de las madres en los últimos meses del invierno. La suplementación con ácido fólico en la alimentación de las mujeres en edad de concebir reduce considerablemente la incidencia de defectos del tubo neural, como la anencefalia.

La relación entre el país de residencia y el aumento de la incidencia de malformaciones específicas puede deberse a diversos factores que incluyen las tendencias raciales, los factores ambientales locales, e incluso las políticas gubernamentales. Un ejemplo clásico de esto último es la incidencia de bebés con malformaciones congénitas graves como resultado de la exposición a la talidomida. Estos casos se concentraron en Alemania Occidental y Australia porque la droga se vendía en estos lugares. Dado que en Estados Unidos la talidomida no contaba con la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA), esta epidemia de defectos congénitos

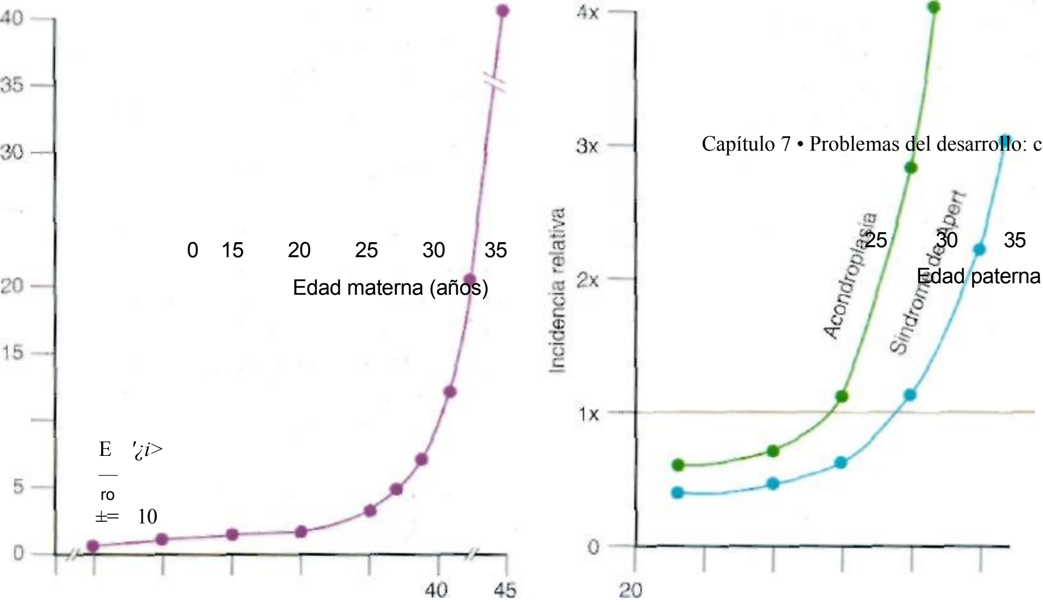


Figura 7-3 Aumento de la incidencia del síndrome de Down (A) con una creciente edad materna, y (B) la acondroplasia y el síndrome de Apert al avanzar la edad paterna. El síndrome de Apert (acrocefalosindactilia) se caracteriza por turricefalia y fusión lateral de los dedos.

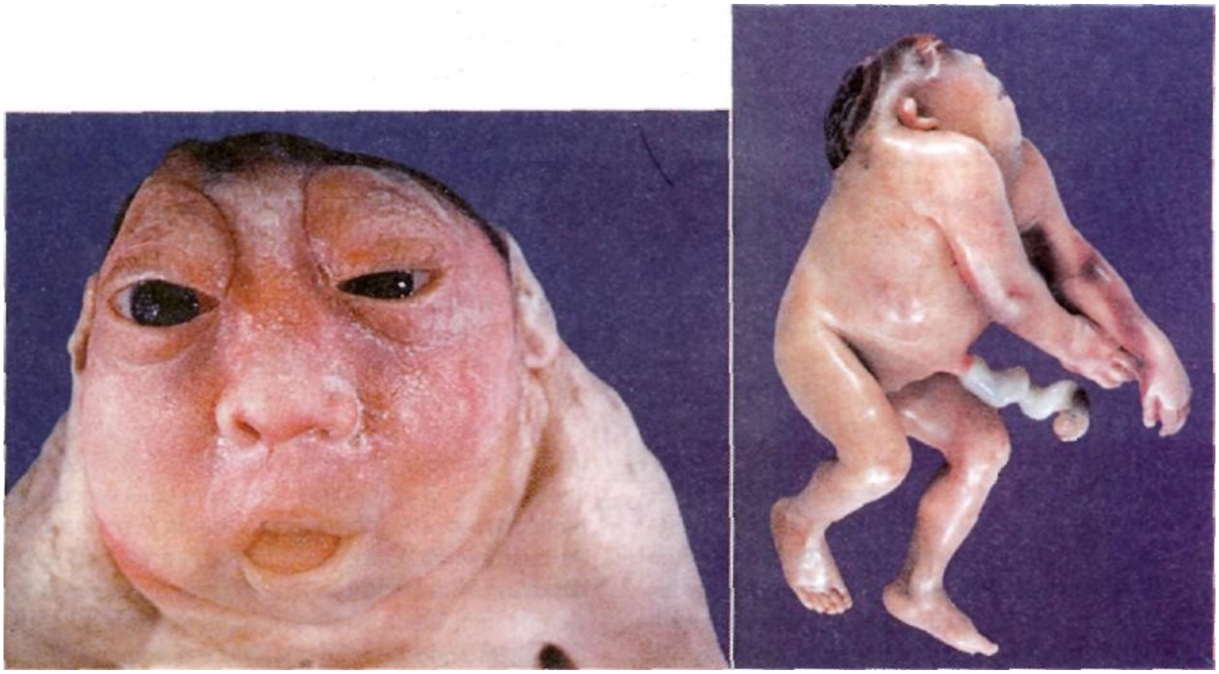
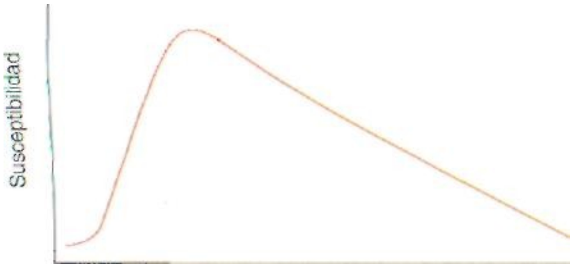


Figura 7-4 Vistas frontal *{izquierda)* y lateral *{derecha)* de un feto con anencefalia (cortesía de M. Barr, Ann Arbor, Michigan).

Tabla 7-1 Incidencia de defectos del tubo neural

Lugar	Incidencia*
India	0,6
Irlanda	10
Estados Unidos	1
Todo el mundo	2,6

• Por 1.000 nacidos vivos.



no afectó a la población de este país. Otro ejemplo clásico de la influencia del país como factor en la incidencia de malformaciones se observa en los defectos del tubo neural (tabla 7-1). La razón por ía cuaí ios defectos *del tubo neural* (en especial la anencefalia) son tan comunes en Irlanda, ha sido tema de muchas especulaciones. A la luz del conocimiento de la importancia del ácido fólico en la prevención de los defectos del tubo neural, es posible que la elevada incidencia de anencefalia observada en Irlanda sea el resultado de la mala nutrición de las mujeres embarazadas durante el invierno.

La raza es un factor en muchas malformaciones congénitas y diversas enfermedades. En los seres humanos, como en los ratones, hay diferencias raciales en la incidencia de paladar hendido: entre los caucásicos es el doble de la de los afroamericanos, y entre los orientales, el doble de la de los caucásicos.

Varias malformaciones, en especial las que tienen base genética, se encuentran con más frecuencia en ciertas familias, sobre todo si hay algún grado de consanguinidad en los matrimonios durante varias generaciones. Un buen ejemplo es el aumento de la incidencia de polidactilia en la comunidad Amish de los Estados Unidos.

Períodos de susceptibilidad al desarrollo anormal

En ciertos períodos críticos del embarazo, los embriones son más susceptibles a los agentes o factores que provocan anomalías del desarrollo. Los resultados de muchas investigaciones han permitido hacer la siguiente generalización: es muy poco probable que las agresiones que sufre el embrión durante las tres primeras semanas de la embriogéne-sis (el período precedente al comienzo de la organogénesis) tengan como resultado defectos del desarrollo ya que o bien matan al embrión o los compensan las poderosas propiedades reguladoras del embrión precoz. El período de máxima susceptibilidad al desarrollo anómalo se presenta entre las semanas 3 y 8, que es cuando están comenzando a desarrollarse la mayoría de los principales órganos y regiones corporales. Es poco probable que se produzcan malformaciones estructurales mayores después de la octava semana de gestación ya que en este momento el desarrollo de la mayoría de los órganos ya está bien establecido. Las anomalías que surgen desde el tercero hasta el noveno mes

Tiempo

Figura 7-5 Curva general de susceptibilidad a las influencias teratogénicas para un único órgano.

del embarazo tienden a ser funcionales (por ejemplo, retraso mental) o implicar trastornos del crecimiento de partes del cuerpo ya formadas. No obstante, esta visión simplificada de los períodos susceptibles no tiene en cuenta la posibilidad de que un teratogeno u otra influencia nociva pueda aplicarse en una etapa precoz del desarrollo pero no expresarse como trastorno del desarrollo sino hasta más tarde durante la embriogenesis. Por otra parte, otras influencias (por ejemplo, las enfermedades intrauterinas, las toxinas) pueden causar la destrucción de zonas de estructuras ya formadas.

Es característico que un órgano en desarrollo tenga una curva de susceptibilidad a las influencias teratogénicas similar a la que se ilustra en la figura 7-5. Antes del período crítico, la exposición a un teratogeno conocido tiene poca influencia sobre el desarrollo. Durante los primeros días del período crítico, la susceptibilidad, medida como la incidencia o la gravedad de las malformaciones, muestra un aumento agudo y disminuye lentamente durante largo tiempo.

Los diferentes órganos tienen distintos períodos de susceptibilidad durante la embriogenesis (figura 7-6). Los órganos que se forman más pronto (por ejemplo, el corazón) tienden a ser sensibles a los efectos de los teratógenos antes que los que se forman más tarde (por ejemplo, los genitales externos). Algunos órganos muy complejos, sobre todo el cerebro y los órganos de los sentidos, muestran períodos prolongados de elevada susceptibilidad a la alteración del desarrollo normal.

No todas las influencias teratogénicas actúan sobre los mismos períodos del desarrollo (tabla 7-2). Algunas causan anomalías si el embrión se expone a ellas precozmente durante el desarrollo, pero son inocuas en períodos más tardíos de la gestación. Otros, sólo afectan en los períodos finales del desarrollo. Un buen ejemplo de lo último es la talidomida, que tiene una zona de actuación muy estrecha y definida durante el período embrionario (4 a 6 semanas). En contraste, las tetraciclinas, que manchan las estructuras óseas y los dientes, ejercen sus efectos después de que se han formado las estructuras esqueléticas del feto.

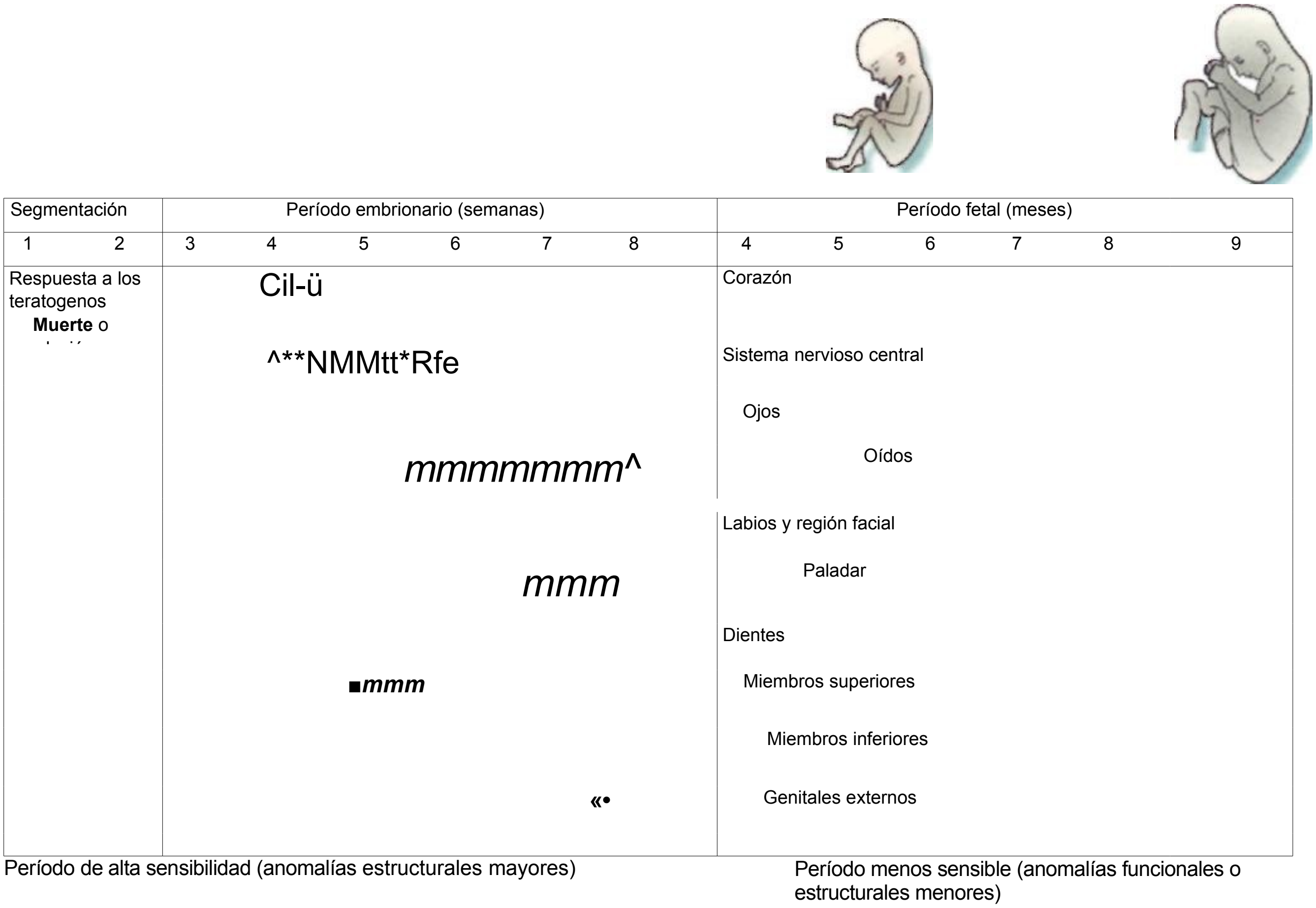


Figura 7-6 Períodos y grados de susceptibilidad de los órganos embrionarios a los teratogenos (modificado de Moore KL, Persaud TVN: *The devetáping human,* 5a. ed., Filadelfia, 1993, WB Saunders).

Tabla 7-2 **Tiempos del desarrollo en los cuales diversos teratogenos humanos ejercen sus efectos**

Teratogenos	Períodos críticos (días de la gestación)	Malformaciones comunes
Virus de la rubéola	0-60	Cataratas o malformaciones cardíacas
	0-120+	Sordera
Talidomida	21-40	Defectos de disminución en los miembros
Esteroides androgénicos	Menos de 90	Hipertrofia del clítoris y fusión de los labios
	Más de 90	Sólo hipertrofia del clítoris
Anticoagulantes cumarínicos	Menos de 100	Hipoplasia nasal
	Más de 100	Posible retraso mental
Terapia con yodo radiactivo	Más de 65-70	Deficiencia tiroidea fetal
Tetraciclinas	Más de 120	Tinción del esmalte dental en los dientes caducos
	Más de 250	Tinción de las coronas de los dientes permanentes

Modificado de: Persaud TVN, Chudley AE, Skalko RC, eds.: *Basic concepts in teratology,* Nueva York, 1985, Liss.

Patrones de desarrollo anormal

Aunque los defectos estructurales o bioquímicos aislados no son infrecuentes, es común encontrar múltiples anomalías en un mismo individuo. Esto puede suceder por varias razones. Una posibilidad es que un solo teratógeno actuó sobre los primordios de varios órganos durante sus períodos susceptibles del desarrollo. Otra, que un defecto genético o cromosómico se haya extendido a genes que afectan diversas estructuras o que un defecto metabólico único afectó a diferentes estructuras en desarrollo de diversas maneras.

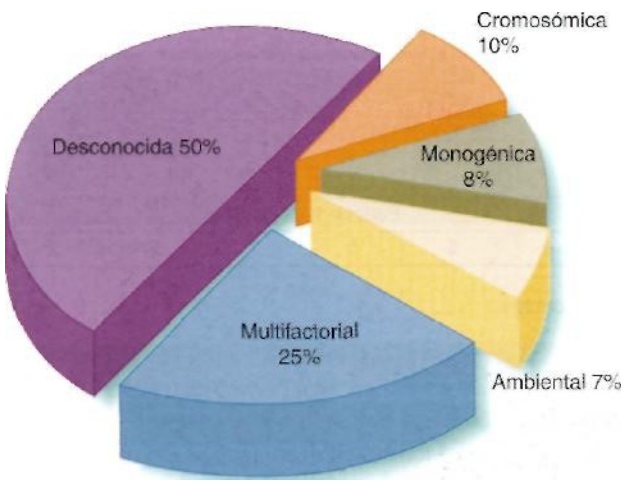


Figura 7-7 Principales causas de las malformaciones congénitas (tomado de Persaud 7VN, Chudley AE, Skalko RC, eds.: *Basic concepts in teratology,* Nueva York, 1985, Liss).

CAUSAS DE LAS MALFORMACIONES

A pesar de las investigaciones realizadas en los últimos 50 años, todavía se desconoce la causa de al menos 50% de las malformaciones congénitas en los seres humanos (figura 7-7). Del otro 50%, cerca del 25% son de base genética (defectos cromosómicos o mutaciones basadas en la genética mendeliana) y menos del 10% son atribuibles a factores ambientales o teratógenos físicos o químicos. Las causas multifactoriales dan lugar al resto.

Factores genéticos

Las malformaciones de base genética pueden tener su origen en anomalías en la división de los cromosomas o en mutaciones de los genes. Las aberraciones cromosómicas suelen clasificarse como errores estructurales o numéricos. Surgen durante la división celular, en especial la meiótica. Los errores numéricos de los cromosomas redundan en **aneuploidía,** que se define como cualquier número de cromosomas diferente de los 46 normales.

Número anormal de cromosomas

Poliploidía. La poliploidía es la afección en la cual el número de cromosomas es un múltiplo mayor de dos del número haploide de cromosomas (23). En la mayor parte de los casos, los embriones poliploides se abortan espontáneamente al comienzo del embarazo. De hecho, un elevado porcentaje de fetos de abortos espontáneos muestra graves anomalías cromosómicas. Es probable que las causas de la poliploidía, en especial de la triploidía, sea la fecundación de un óvulo por más de un espermatozoide, o la falta de separación de un cuerpo polar durante la meiosis.

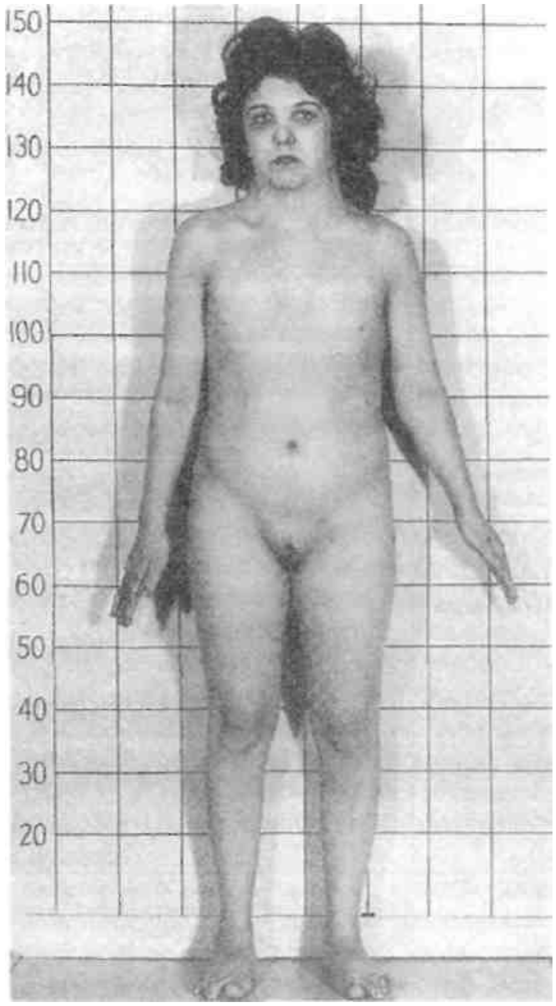


Figura 7-8 Mujer afectada por el síndrome de Turner. Nótese la estatura baja, el cuello palmeado y las características sexuales infantiles (tomado de Connor J, Fergusson-Smith M: *Essential medical genetics,* 2a. ed., Oxford, Inglaterra, 1987, Blackwell Scientific).

Monosomía y **trisomía.** La monosomía (falta de uno de los miembros de un par de cromosomas) y la **trisomía** (una tripleta en lugar de un par normal de cromosomas) suelen ser el resultado de la falta de disyunción durante la meiosis (figura 1-7). Cuando esto sucede, un gameto muestra monosomía y el otro muestra trisomía del mismo cromosoma.

En la mayoría de los casos, los embriones con monosomía de los autosomas o de los cromosomas sexuales no son viables. No obstante, algunos individuos con monosomía de los cromosomas sexuales (genotipo 45, XO) pueden sobrevivir (figura 7-8). Estos individuos, que tienen el **síndrome de Turner,** muestran un fenotipo femenino pero sus gónadas son estériles.

B

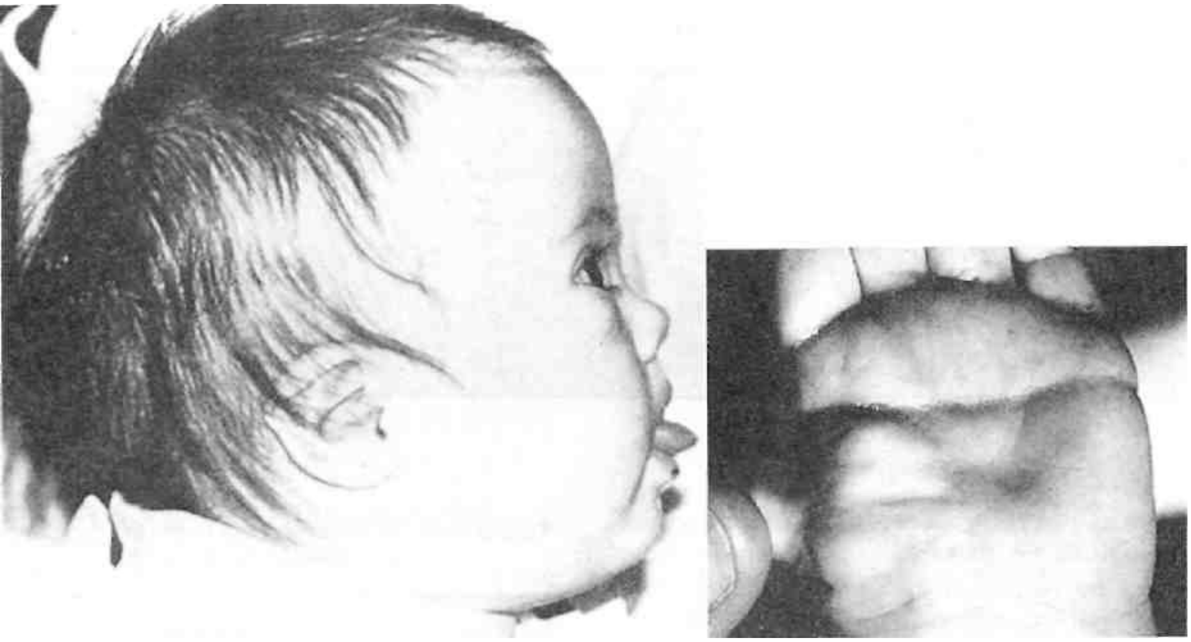
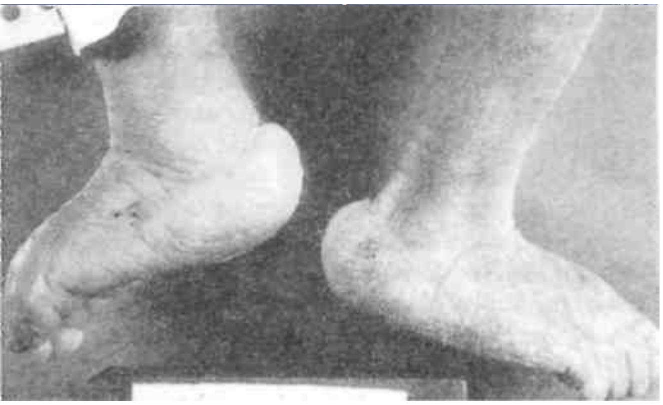


Figura 7-9 A. Perfil de un niño con síndrome de Down. Obsérvese el perfil achatado, la lengua saliente, el puente de la nariz en forma de silla de montar y las orejas de implantación baja. B. Mano de un bebé con síndrome de Down que muestra el característico pliegue simiano que cruza toda la palma (A, tomado de Carver K, Márchese S: *Genetic counseling for dinicians,* Chicago, 1986, Mosby. B, tomado de Fanaroff A, Martin RJ: *Neonatal-perinatal medicine,* 6a. ed., San Luis, 1997, Mosby).

B

Figura 7-10 A. Vistas frontal y lateral de un feto de 34 semanas con trisomía 13. Este feto muestra una pronunciada



cebocefalia con cabeza en forma de quilla, nariz achatada, orejas anormales y una reducción del prosencéfalo y de las estructuras faciales superiores, B. Pies con plantas en forma de mecedora en un feto con trisomía 18. Nótense los talones prominentes y el perfil algo convexo de las plantas de los pies (A, cortesía de M. Barr, Ann Arbor, Michigan. B, tomado de Nyberg D, Mahony B, Pretorious D: *Diagnostic ultrasound of fetal anomalies,* San Luis, 1990, Mosby).

Tres trisomías autosómicas producen bebés con asociaciones características de anomalías. La más conocida es la **trisomía 21,** también llamada **síndrome de Down.** Los individuos afectados son retrasados mentales y tienen una característica cara ancha con el puente de la nariz plano, ojos muy separados y pliegues epicánticos prominentes. Las manos también son anchas y la superficie palmar está marcada por un **pliegue simiano** transverso característico (figura 7-9). Son frecuentes **las afecciones** cardíacas, en especial los defectos septales auriculares y ventriculares, cuya incidencia se aproxima al 50%. También se observan atresia duodenal y otras anomalías intestinales. **Los** individuos con **sin-**

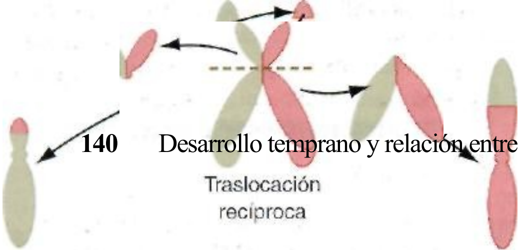


Tabla 7-3 Variaciones en el número de los cromosomas sexuales

Complemento de los cromosomas sexuales	Incidencia	Fenotipo	Factores clínicos
XO	1:3.000	Femenino inmaduro	Síndrome de Turnen estatura baja, cuello palmeado, paladar alto y en ojival
XX		Femenino	Normal
XY		Masculino	Normal
XXY	1:1.000	Masculino	Síndrome de Klinefelter: testículos pequeños, infertilidad, a menudo gran estatura con miembros delgados
XYY	1:1.000	Masculino	Gran estatura, apariencia normal, se dice que tienen comportamientos impulsivos
XXX	*1:1.000*	*Femenino*	*Apariencia normal, retraso mental (hasta un tercio de los* casos), fertilidad (en muchos casos)

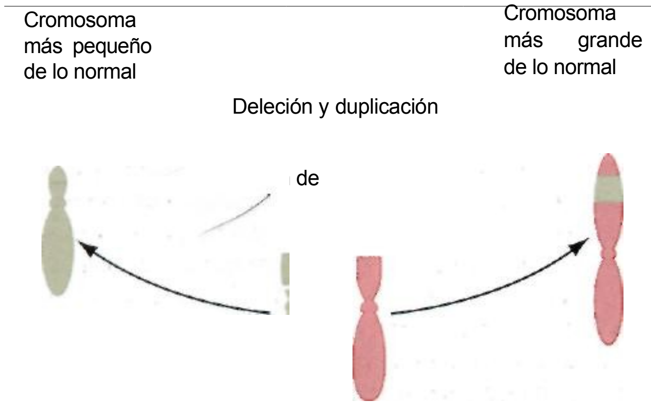


Figura 7-11 Diferentes tipos de errores estructurales en los cromosomas.

Tabla 7-4 Mutaciones genéticas que conducen a anomalías del desarrollo

Afección	Características
AUTOSÓMICA DOMINANTE	
Acondroplasia	Enanismo causado sobre todo por acortamiento de los miembros
Aniridia	Ausencia de iris (usualmente incompleta)
Síndrome de Crouzon (disostosis craneofacial)	Cierre prematuro de ciertas suturas craneales, que llevan a cara plana y turricefalia
Neurofibromatosis	Múltiples tumores cutáneos derivados de la cresta neural. Áreas de pigmentación anómala en la piel
Enfermedad del riñon poliquístico (comienzo adulto, tipo **III)**	Numerosos quistes en los riñones
AUTOSÓMICA RECESIVA	
Albinismo	Ausencia de pigmentación
Enfermedad del riñon poliquístico (tipo perinatal I)	Numerosos quistes en los riñones
Síndrome de focomelia congénita	Deformidades de los miembros
RECESIVA LIGADA AL X	
Hemofilia	Defecto de la coagulación de la sangre
Hidrocefalia	Aumento del tamaño del cráneo
Ictiosis	Piel escamosa
Síndrome del testículo feminizante	Fenotipo femenino causado por la incapacidad para responder a la testosterona

drome de Down son proclives a la aparición de la enfermedad de Alzheimer a una edad temprana y es característico que su expectativa de vida sea corta.

Otras trisomías de los cromosomas 13 y 18 producen fetos con graves malformaciones, muchos de los cuales no sobreviven al parto. Tanto los bebés con **trisomía 13** como con **trisomía 18** muestran retraso mental profundo y otros defectos del sistema nervioso central. El labio leporino y el paladar hendido son frecuentes. A menudo se presenta polidactilia en la trisomía 13 y los bebés de ambos síndromes muestran otras anomalías en las extremidades como las **"plantas de los pies en forma de mecedora",** producida por formación abultada y redondeada bajo los talones (figura 7-10). La mayoría de los bebés que nacen con trisomía 13 ó 18 muere durante los dos primeros meses de edad.

Las anomalías numéricas de los cromosomas sexuales son bastante frecuentes y pueden detectarse mediante el examen de la cromatina sexual (el cromosoma X) o las reacciones de fluorescencia de los cromosomas Y. Algunos de los diferentes tipos de deleciones y duplicaciones de los cromosomas sexuales se resumen en la tabla 7-3.

Tabla 7-5 Enfermedades infecciosas que pueden causar defectos congénitos

Agente infeccioso	Enfermedad	Defectos congénitos
VIRUS		
Virus de la rubéola	Rubéola (sarampión alemán)	Cataratas, sordera, defectos cardiovasculares, crecimiento fetal retrasado
Citomegalovirus	Enfermedad de inclusión citomegálica	Microcefalia, microftalmía, calcificaciones cerebrales, crecimiento intrauterino retrasado
ESPIROQUETAS		
Treponema pallidum (sífilis)	Sífilis	Anomalías dentales, sordera, retraso mental, lesiones cutáneas y óseas, meningitis
PROTOZOARIOS		
Toxoplasma gondii	Toxoplasmosis	Microcefalia, hidrocefalia, calcificaciones cerebrales, microftalmía, retraso mental, prematurez

Anomalías en la estructura de los cromosomas

Diversas anomalías en la estructura de los cromosomas pueden dar lugar a alteraciones del desarrollo. Algunas aberraciones cromosómicas provienen de la rotura del cromosoma inducida por factores ambientales como las radiaciones y ciertos teratógenos químicos. Este tipo de error estructural suele ser propio de un individuo dado y no se transmite a las generaciones sucesivas.

Otros tipos de anomalías estructurales de los cromosomas se generaXdurante la meiosis y, si están presentes en las células germinales, pueden heredarse. Los tipos más comunes de errores en la estructura de los cromosomas son las **traslocaciones recíprocas,** la **formación de isocromosomas y** las **deleciones y duplicaciones** (figura 7-11). Una malformación congénita bien definida que resulta de la deleción del brazo corto del cromosoma 5 es el síndrome del *cri* ***du*** *chut.* Los bebés que nacen con este síndrome tienen un profundo retraso mental, microcefalia y emiten un grito que se parece al maullido de un gato.

Mutaciones genéticas

Muchas mutaciones genéticas se expresan como anomalías morfológicas. Éstas pueden ser producidas por genes dominantes o recesivos ya sea de los autosomas o de los cromosomas sexuales. En el caso de algunas de estas afecciones (por ejemplo, la hemofilia, el síndrome de Lesch-Nyhan, la distrofia muscular y la fibrosis quística) se ha identificado la lesión molecular o bioquímica, pero aún no se ha aclarado cómo estos defectos provocan un desarrollo anormal. Muchas de estas afecciones se analiza con detalle en los textos de genética humana; aquí sólo se mencionarán algunos ejemplos representativos (tabla 7-4).

Factores ambientales

Diversos factores ambientales se han relacionado con defectos congénitos. Van desde los teratógenos químicos y las hormonas hasta las infecciones maternas y factores nutricionales. Aunque la lista de los factores teratogénicos sospechosos es larga, sólo unos pocos son sin lugar a dudas teratógenos para los seres humanos.

Infecciones maternas

Desde que en 1941 se reconoció que la rubéola es la causa de un espectro de anomalías del desarrollo, se han implicado a otras diversas enfermedades maternas como responsables directas de defectos congénitos. No obstante, en el caso de las enfermedades infecciosas es importante distinguir las que causan malformaciones porque tienen un efecto nocivo sobre las primeras etapas del desarrollo de órganos y estructuras de las que las causan porque destruyen estructuras ya formadas. El mismo organismo patógeno puede ocasionar lesiones al entorpecer procesos embrionarios o al destruir tejidos diferenciados, ello dependerá del momento en que el organismo ataca al embrión.

La mayoría de las enfermedades infecciosas que causan defectos congénitos son virales; la **toxoplasmosis** (producida por el protozoario *Toxoplasma gondii)* y la sífilis (causada por la espiroqueta *Treponema pallidum)* constituyen notorias excepciones (en la tabla 7-5 aparece un resumen de las enfermedades infecciosas que se sabe que causan defectos congénitos en los seres humanos).

El momento de la infección es muy importante en relación con los tipos de efectos causados en el embrión. La rubéola causa un alto porcentaje de malformaciones durante el primer trimestre, mientras que las infecciones por citomegalovirus suelen matar al embrión durante el primer trimestre. Los agentes tanto de la sífilis como de la toxoplasmosis atraviesan la barrera placentaria durante el período fetal y en gran medida causan malformaciones congénitas al destruir tejidos ya existentes.

Teratógenos químicos

Se sabe de muchas sustancias que son teratógenas en animales o que se asocian con defectos congénitos en los seres hu-

Tabla 7-6 Teratógenos químicos para los seres humanos

Agente	Efectos
Alcohol	Retraso mental y del crecimiento, microcefalia, diversas malformaciones de la cara y el tronco
Andrógenos	Masculinización del feto femenino, aceleración del desarrollo genital en los varones
Anticoagulantes (warfarina, dicumarol)	Anomalías esqueléticas, manos anchas con dedos cortos, hipoplasia nasal, anomalías del ojo, del cuello y del sistema nervioso central
Medicamentos antitiroideos (por ejemplo, propiltiouracilo, yoduro)	Bocio fetal, hipotiroidismo
Agentes quimioterapéuticos (metotrexate, aminopterina)	Diferentes anomalías graves en todo el cuerpo
Dietilestilbestrol	Anomalías cervicales y uterinas
Litio	Anomalías cardíacas
Mercurio orgánico	Retraso mental, atrofia cerebral, espasticidad, ceguera
Fenitoína	Retraso mental, crecimiento deficiente, microcefalia, cara dismórfica, hipoplasia de los dedos y las uñas
Isotretinoína	Defectos craneofaciales, paladar hendido, deformidades oculares y óticas, defectos del sistema nervioso central
Estreptomicina	Déficit auditivo, daño del nervio auditivo
Tetraciclina	Hipoplasia y tinción del esmalte dental, tinción de los huesos
Talidomida -	Defectos de las extremidades, defectos de los pabellones auriculares, defectos cardíacos, retraso mental
Trimetadiona y parametadiona	
Ácido valproico	Defectos del tubo neural

manos, pero sólo en un número más o menos reducido existen pruebas convincentes que vinculan a la sustancia directamente con malformaciones congénitas en seres humanos (tabla 7-6). Esto dificulta las pruebas de teratogenicidad de los medicamento^, ya que lo que puede causar una alta incidencia de defectos graves en fetos de animales (por ejemplo, la cortisona que causa paladar hendido en ratones) puede no causar malformaciones en otras especies de animales ni en el hombre. Por el contrario, el clásico teratógeno talidomida es muy teratogénico en los seres humanos, los conejos y algunos primates, pero no en los roedores usados en los laboratorios.

Antagonistas del ácido fólico. Los antagonistas del ácido fólico, que se sabe que son muy embrioletales, se usaron en estudios clínicos y durante una época como abortifa-cientes (agentes que causan aborto). Aunque tres cuartas partes de los embarazos terminaban abortando, casi una cuarta parte de los embriones que sobrevivían hasta el final del embarazo tenian graves malformaciones. Un ejemplo clásico de un antagonista embriotóxico del ácido fólico es la aminopterina, que produce múltiples anomalías graves como anencefalia, retraso del crecimiento, labio leporino y paladar hendido, hidrocefalia, hipoplasia mandibular y orejas de implantación baja. Estos terribles efectos de los antagonistas del ácido fólico subrayan la importancia de las cantidades adecuadas de este compuesto en la alimentación para permitir un desarrollo normal.

Hormonas androgénicas. La administración de andrógenos a las mujeres embarazadas, ya sea para el tratamiento de tumores o para la prevención de la amenaza de aborto provocó el nacimiento de cientos de bebés de sexo femenino con diversos grados de masculinización de los genitales externos. Las anomalías consistían en hipertrofia del clítoris y a menudo grados variables de fusión de los pliegues labiales para formar una estructura similar al escroto (figura 7-12)

Anticonvulsionantes. Se sabe o hay fuertes sospechas de varios anticonvulsionantes de uso común que son teratogénicos. La difenilhidantoina produce un "síndrome de anomalías fetales por hidantoínas", incluidas las de crecimiento, defectos craneofaciales, hipoplasia de los dedos y las uñas y retraso mental en una tercera parte de los fetos expuestos a las hidantoínas durante el embarazo (figura 7-13). La trimetadiona también produce un síndrome de malformaciones que comprenden orejas de implantación baja, labio leporino y paladar hendido, y anomalías cardíacas y esqueléticas.

Sedantes y tranquilizantes. La talidomida es muy teratogénica; aun cuando se administra una sola vez durante muy poco tiempo en el embarazo, entre los 25 y los 50 días, una sola dosis de 100 mg puede ser suficiente para causar defectos congénitos. Esto representa el período durante el cual los primordios de muchos de los principales órganos se están formando. Las lesiones más características producidas son malformaciones graves de los miembros, pero el síndrome de la talidomida también comprende malformaciones del sistema cardiovascular, ausencia de orejas, y malformaciones varias de los sistemas urinario y gastrointestinal, y la cara. A pesar de los muchos años de intensa investigación, todavía se desconoce el mecanismo por el cual la talidomida produce las malformaciones. Se sabe que del carbonato de litio, un agente de uso común para el tratamiento de ciertas psicosis, produce malformaciones en el corazón y los grandes vasos cuando se administra al comienzo del embarazo.

Agentes antineoplásicos. Numerosos agentes antineoplásicos son muy teratogénicos, en gran parte porque están dirigidos a matar o a incapacitar a las células en rápida división. Entre éstos se encuentra la aminopterina. El metotrexate y la combinación de busulfán y 6-mercaptopurina causan graves malformaciones en múltiples sistemas y órga-

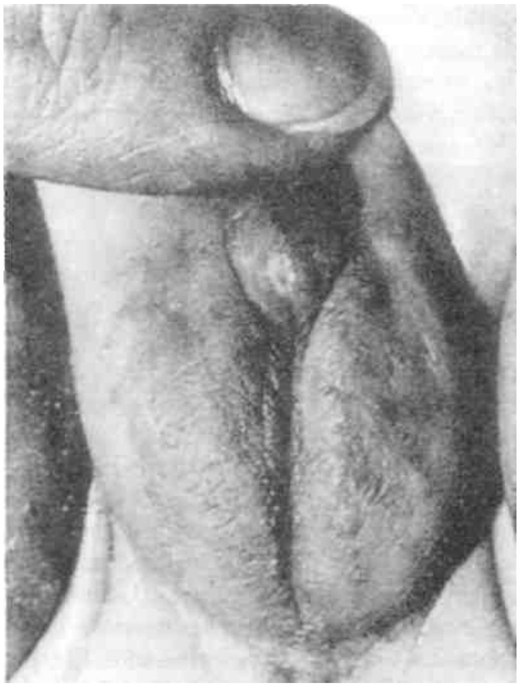


Figura 7-12 Genitales externos ambiguos en un recién nacido con seudohermafroditismo (tomado de Reed GB, Caireaux AE, Bain AD: *leseases ofthe fetus and newborn,* San Luis, 1989, Mosby).

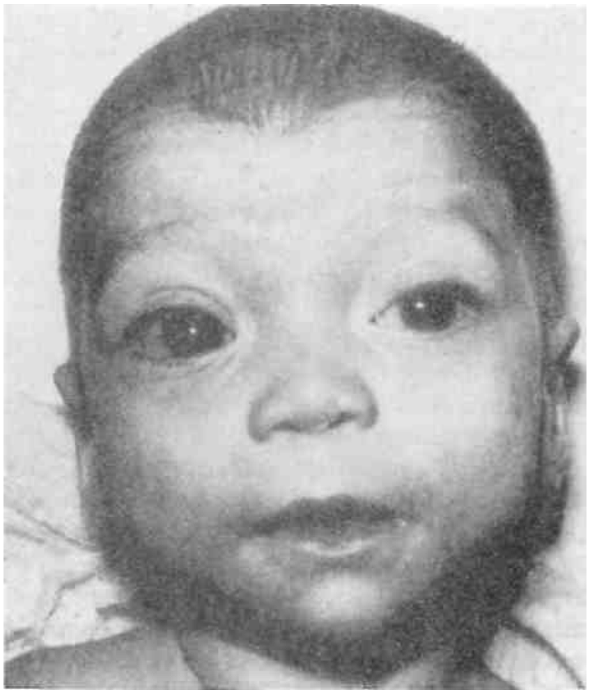


Figura 7-13 Cara de un bebé con síndrome fetal de hidantoínas. Este bebé tiene ojos prominentes, hiperterlorismo (aumento de la distancia entre los ojos), micrognatia y microcefalia (tomado de Wigglesworth JS, Singer DB: *Textbook of fetal and perinatal pathology,* 2 vols., Oxford, Inglaterra, 1991, Blackwell Scientific).

nos. El uso detestes medicamentos durante el embarazo es una difícil decisión médica que ha de tener en cuenta las vidas tanto de la madre como del feto.

Alcohol. Se han ido acumulando pruebas que dejan pocas dudas en cuanto a que el consumo de alcohol durante el embarazo por parte de la madre puede llevar a un grupo bien definido de anomalías del desarrollo que incluyen deficiente crecimiento posnatal, retraso mental, defectos cardíacos e hipoplasia de las estructuras faciales (figura 7-14). A esto se le conoce en la actualidad popularmente como el **síndrome alcohólico fetal.** La ingestión incluso de 90 mL de alcohol en un día durante las primeras cuatro semanas de la gestación puede llevar a malformaciones de extrema gravedad del tipo de la **holoprosencefalia** (pág. 309). Es menos probable que la exposición al alcohol más adelante en el embarazo cause defectos anatómicos mayores en el feto, pero a causa de la complicada maduración fisiológica del encéfalo durante toda la gestación, pueden provocar alteraciones del comportamiento.

Ácido retinoico (vitamina A). Los derivados del ácido retinoico se usan en el tratamiento del acné, pero en años recientes se ha establecido que este compuesto actúa como un potente teratógeno cuando se administra por vía oral, en especial durante el período de la organogénesis. Los principales defectos producidos por el ácido retinoico son anomalías del tubo neural, paladar hendido, hipoplasia de las estructu-

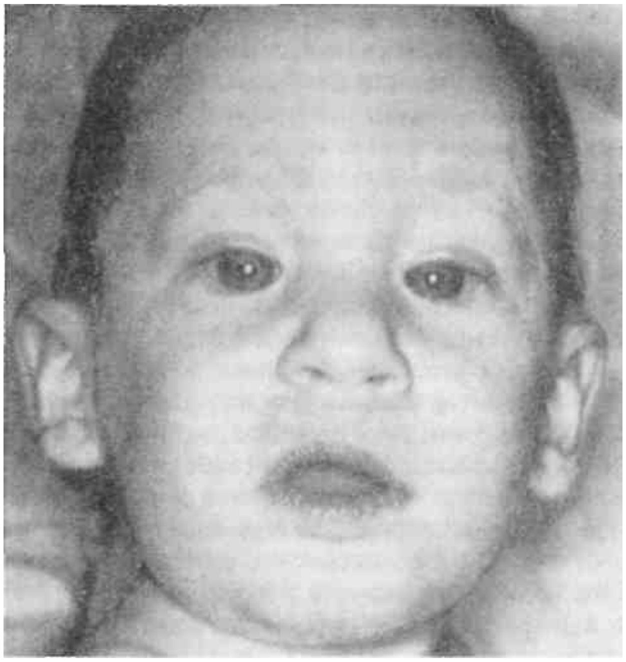


Figura 7-14 Cara de un bebé con síndrome alcohólico fetal. Obsérvense el labio superior fino y largo, las fisuras palpebrales acortadas y estiradas hacia arriba, los pliegues epicánticos y el hirsutismo leve (tomado de Wigglesworth JS, Singer DB: *Textbook of fetal and perinatal pathology,* 2 vols., Oxford, Inglaterra, 1991, Blackwell Scientific).

ras faciales inferiores y defectos del corazón y del timo. Estos patrones de anomalías coinciden estrechamente con los principales lugares de acción del ácido retinoico en el embrión temprano.

El ácido retinoico actúa a través de una compleja secuencia de proteínas citoplásmicas de unión y receptores nucleares, que en último término afectan la expresión de ciertos *genes ffax,* sobre todo Jos que se expresan en los rombómeros anteriores del rombencéfa/o en formación. EJ exceso de ácido retinoico puede causar un desplazamiento anterior de la expresión de genes *Hox* claves (por ejemplo, el *Hoxb-1* [figura 10-10]), cuyo resultado es la alteración de los rombómeros más anteriores y de las células de la cresta neural que de ellos se derivan. Como ya se dijo (figura 11-8), las células de la cresta neural que derivan de los rombómeros son fundamentales en el establecimiento del patrón de muchas estructuras de la cara y el cuello y también contribuyen al desarrollo del corazón y el timo -de aquí el patrón de defectos inducidos por el ácido retinoico antes mencionado-. En vista de la creciente conciencia de que el ácido retinoico desempeña un papel importante en la formación de patrones precoces de desarrollo, es recomendable tener gran precaución cuando se usa vitamina A en dosis superiores a las necesarias para los requerimientos nutricionales básicos.

Antibióticos. El uso de dos antibióticos durante el embarazo se asocia con defectos congénitos. La estreptomicina en dosis altas puede causar sordera por daño del oído interno. La tetraciclina dada a la madre durante el final del embarazo atravieza la barrera placentaria y busca lugares de calcificación activa eneros dientes y los huesos del feto. Los depósitos de tetraciclina pueden causar una coloración amarillenta de los dientes y, en dosis elevadas, puede entorpecer la formación del esmalte.

Otros medicamentos. Se sabe que otros medicamentos, como los anticoagulantcs del grupo de la warfarina, son teratogénicos y se sospecha de otros. No obstante, no es fácil obtener evidencias claras sobre la teratogenicidad de un medicamento en los seres humanos. A menudo se ha dicho que numerosos medicamentos, como el agente naranja y algunas de las drogas sociales (por ejemplo, LSD, marihuana), causan defectos congénitos, pero hasta la fecha las pruebas no son del todo convincentes. Por otra parte, numerosos estudios han demostrado una diversidad de complicaciones en el embarazo derivadas del uso de la cocaína, que puede atravesar con facilidad la barrera placentaria. Además de las malformaciones estructurales en órganos como el cerebro, el uso de la cocaína se ha asociado con crecimiento intrauterino retrasado, parto pretérmino y aborto espontáneo así como trastornos conductuales posnatales como el déficit de atención.

Factores físicos

Radiaciones ionizantes. La radiación ionizante es un potente teratógeno y la respuesta depende a la vez de la dosis y está relacionada con la etapa en que el embrión se expone a la radiación. Además de numerosos estudios en animales, hay experiencias directas en seres humanos basadas ' en los sobrevivientes de las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki y en mujeres embarazadas que recibieron altas dosis de radiación (hasta varios miles de rads) por razones terapéuticas. No hay prueba de que las dosis de radiación de *niveles* diagnósticos (sólo unos pocos milirads) sean una *amenaza importante para el* embrión. No obstante, dado que la radiación ionizante puede causar roturas en el ácido desoxirribonucleico y que también se sabe que pueden causar mutaciones, es prudente que las mujeres embarazadas eviten la exposición a la radiación en la medida de lo posible, aunque las dosis en los exámenes diagnósticos de rayos X actuales son tan pequeñas que el riesgo es mínimo.

Aunque la radiación ionizante puede causar diversas anomalías en el embrión (por ejemplo, paladar hendido, microcefalia, malformaciones de las visceras, los miembros y el esqueleto), los defectos del sistema nervioso central son muy importantes en los embriones irradiados. El espectro va desde la espina bífida hasta el retraso mental.

Otros factores físicos. Se han realizado numerosos estudios sobre los efectos teratogénicos de las temperaturas extremas y las diferentes concentraciones de los gases atmosféricos en animales, pero las evidencias que relacionan a cualquiera de estos factores con malformaciones en los seres humanos siguen siendo equívocas. Una excepción es el efecto del exceso de concentración de oxígeno en los bebés prematuros. Cuando ésta era una práctica habitual, se desarrollaba la fibroplasia retrocristaliniana en más del 10% de los bebés prematuros que pesaban menos de 1500 g y en aproximadamente 1% de los que pesaban entre 1500 y 2500 g. Cuando se conoció el efecto, cesó la práctica de mantener concentraciones elevadas de oxígeno en las incubadoras y el problema hoy reviste sólo interés histórico.

Factores matemos

Varios factores maternos se han considerado como posibles causantes de las malformaciones congénitas. La diabetes materna suele asociarse con macrosomía fetal y con mortinatos. Las anomalías estructurales son varias veces más frecuentes en los bebés de las madres diabéticas que entre los bebés de las madres de la población general. Aunque existe una correlación entre la duración y la gravedad de la enfermedad de la madre y los efectos en el feto, la causa intrínseca de la alteración del desarrollo todavía no se conoce.

En general, la nutrición materna no parece ser un factor importante en la producción de anomalías (el ácido fólico es una notable excepción), pero si la madre tiene una deficiencia pronunciada de yodo, es probable que el recién nacido muestre signos del cretinismo (crecimiento retrasado, retraso mental, manos cortas y anchas, dedos cortos, piel seca y dificultad respiratoria).

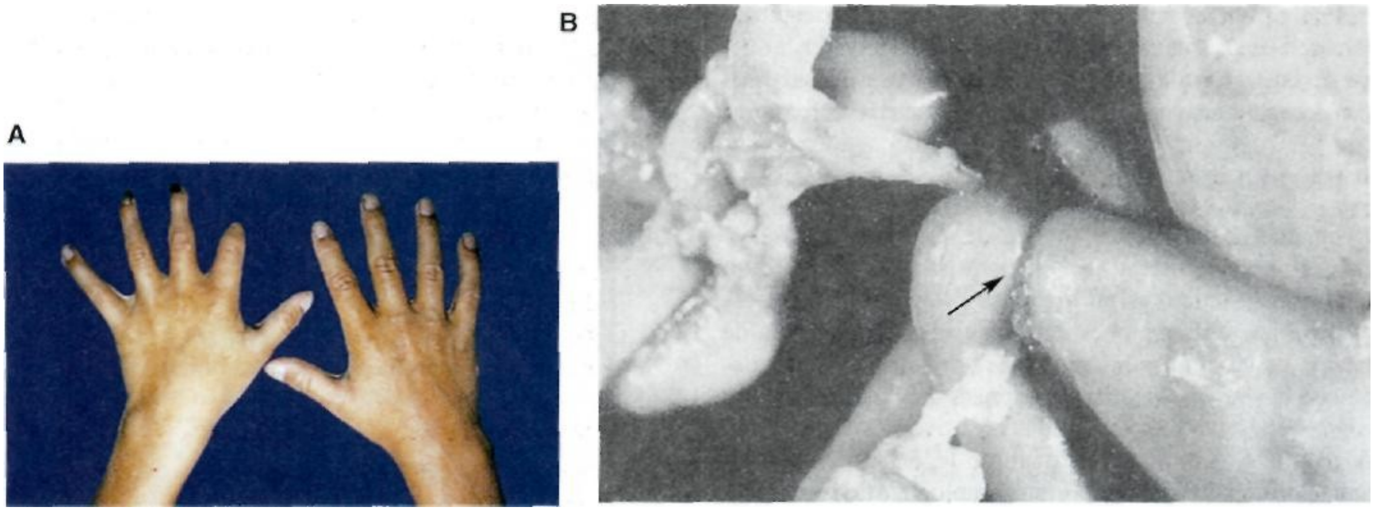


Figura 7-15 A. Amputaciones de los dedos de la mano izquierda presumiblemente causadas por bandas amnióticas, B. bandas amniótícas que rodean al cordón umbilical y a los miembros del feto. La flecha muestra el anillo de constricción alrededor de un muslo (A, cortesía de M. Barr, Ann Arbor, Michigan, B. tomado de Wigglesworth JS, Singer DB: vols. Oxford, Inglaterra, 1991, Blackwell Scientific).

No hay evidencias de que el abuso del tabaco en una mujer embarazada provoque un aumento en el riesgo de tener un feto de bajo peso al nacer y de una baja tasa de crecimiento posnatal.

Factores mecánicos

Aunque desde hace siglos se ha implicado a los factores mecánicos en la génesis de las malformaciones congénitas, sólo recientemene ha sido posible relacionar malformaciones específicas con causas mecánicas. Varias de las anomalías comunes como el **pie zambo,** la **luxación congénita de la cadera,** incluso ciertas deformaciones del cráneo pueden ser atribuidas en gran parte a las presiones intrauterinas anómalas que sufre el feto. Esto puede frecuentemente relacionarse con malformaciones uterinas o una cantidad reducida de líquido amniótico **(oligohidramnios).**

Las bandas amnióticas que presionan los dedos o las extremidades del feto se han considerado como causa de amputaciones intrauterinas (figura 7-15). Estas bandas son el resultado de desgarros de las membranas extraembrionarias durante el embarazo.

PROBLEMAS DEL DESARROLLO QUE TERMINAN EN MALFORMACIONES

Duplicaciones e inversión de la asimetría

El ejemplo clásico de la duplicación son los gemelos idénticos. En circunstancias normales, ambos gemelos son del todo normales; sin embargo, en algunas raras ocasiones la duplicación es incompleta y se producen los **gemelos unidos** (también llamados *gemelos siameses)* (figuras 3-13 y 3-14). Los gemelos pueden estar unidos casi por cualquier lugar y casi en cualquier grado. Con las técnicas quirúrgicas modernas hoy es posible separar a los miembros de algunas parejas de gemelos unidos. Un tipo de gemelos unidos es el **gemelo parásito;** en esta situación un miembro de la pareja es relativamente normal pero el otro está representado por un cuerpo mucho más pequeño que a menudo consta tan sólo del torso y los miembros conectado a una zona del embrión huésped como la boca o el abdomen inferior (figura 3-15).

En un alto porcentaje de gemelos unidos, un miembro de la pareja ha invertido la simetría en relación con el otro (figura 3-14). Hace más de un siglo, el biólogo Osear Bateson recopiló un gran número de casos de inversiones de simetría en estructuras duplicadas en todo el reino animal. Su reconocimiento de este fenómeno se denomina hoy la **regla de Bateson** (un ejemplo de esta regla aplicado a la duplicación de los miembros se ilustra en la figura 9-9).

En casos poco frecuentes (alrededor de uno por cada 10 mil nacimientos) se encuentra que un individuo por lo demás normal tiene una inversión de la simetría de los órganos internos. La causa de este fenómeno, llamado ***situs inversus*** (figura 3-16), todavía no se conoce, pero las investigaciones más recientes sobre las bases genéticas y moleculares de la asimetría corporal (pág. 73) prometen aclarar esta cuestión en un futuro no lejano.

Interacciones tisulares inductivas defectuosas

La ausencia o la deficiencia de la inducción al comienzo del desarrollo (por ejemplo, la inducción del sistema nervioso central) es incompatible con la vida, pero hay malformaciones tardías relacionadas con trastornos de la inducción. La ausencia del cristalino **(afaquia)** o de un riñon **(agenesia renal)** pueden deberse a una interacción inductiva ausente o defectuosa.

Ausencia de la muerte celular normal

La muerte de las células controlada de forma genética o **epigenética** (influencias ambientales impuestas sobre un trasfondo genético) es un mecanismo importante para esculpir numerosas regiones del organismo. La ausencia de muerte de las células interdigitales normales se ha asociado con la **sindactilia** (dedos fusionados) (figura 9-13 A) y con la persistencia anómala de la cola *{véase la* figura 8-20 A, para la cola normal). Este último fenómeno en ocasiones se ha considerado como un ejemplo de **atavismo** (persistencia de estructuras primitivas desde el punto de vista filogenético).

Fallo en la formación de estructuras tubulares

La formación de un tubo a partir de una lámina epitelial es un mecanismo fundamental en el desarrollo. Un caso clásico de fallo en la formación de una estructura tubular se observa en el grupo de las anomalías de la espina bífida que se basan en la fusión incompleta del tubo neural (figura 10-39). Algunos de los posibles mecanismos implicados en la formación normal del tubo neural se explican en el capítulo 10.

Problemas en la reabsorción de tejidos

Algunas estructuras presentes en el embrión joven deben reabsorberse para que el desarrollo subsiguiente continúe de forma normal; algunos ejemplos de esto son las membranas que cubren los futuros orificios oral y anal. Estas membranas están compuestas por láminas adosadas de ectodermo y endodermo, pero si llegan a interponerse células mesodérmicas entre las dos y este tejido se vasculariza, es característico que no se produzca la perforación. La **atresia anal** es una anomalía común de este tipo (figura 14-15).

Fallo en la migración

La migración es un fenómeno importante en el desarrollo que se produce en las células o en un órgano completo. La cresta neural es un ejemplo clásico de las migraciones masivas a nivel celular, y los trastornos de la migración pueden causar anomalías en cualquiera de las estructuras de las que la cresta neural es precursora (por ejemplo, el timo, el tracto de salida del corazón, la médula suprarrenal). Con respecto a los órganos, los riñones experimentan una migración progresiva hacia el interior de la cavidad abdominal desde su lugar de origen en la región pélvica, y los testículos migran desde la cavidad abdominal hasta el escroto. Los **riñones pélvicos** (figura 15-14) y los testículos no descendidos **(crip-torquidia)** son bastante frecuentes.

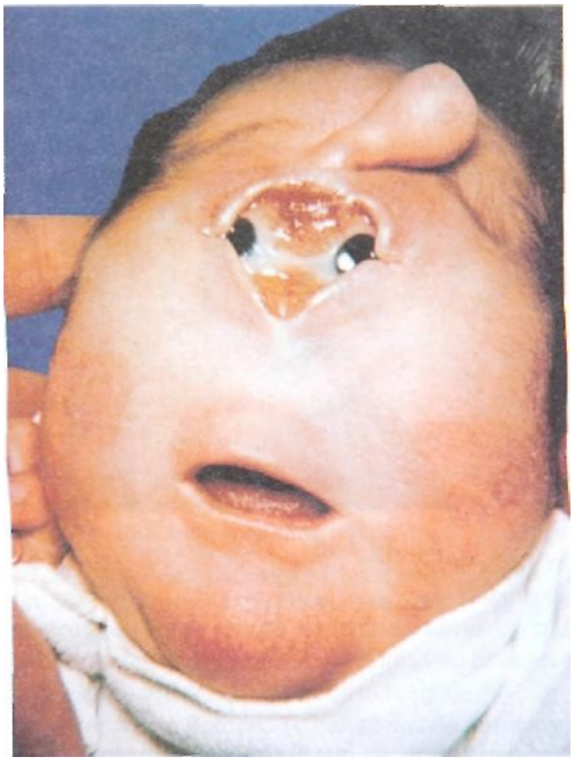


Figura 7-16 Ciclopía en un recién nacido. Nótese la probóscide carnosa por encima del ojo parcialmente fusionado (cortesía de M. Barr, Ann Arbor, Michigan).

Detención del desarrollo

A comienzos de la historia de la teratologia, algunas malformaciones se reconocían como la persistencia de estructuras en un estado que era normal en una etapa anterior del desarrollo. Muchos de los patrones del **labio leporino y el paladar hendido** (figuras 13-17 y 13-18) son ejemplos de detención del desarrollo, aunque es incorrecto suponer que el desarrollo se ha detenido por completo desde la sexta u octava semanas de la embriogénesis.

Otro ejemplo de la persistencia de una etapa anterior en el desarrollo es el **conducto tirogloso** (figura 13-29), en el cual unas células epiteliales persistentes marcan el camino de la glándula tiroides conforme migra desde la base de la lengua hasta su posición normal.

Destrucción de estructuras ya formadas

Varias enfermedades o agentes químicos teratogénicos producen malformaciones a causa de la destrucción de estructuras ya presentes. Si la estructura es un primordio incipiente, los tejidos a los cuales iba a dar lugar, sean cuales fueren,

CORRELACIÓN CLÍNICA 7-1

Diagnóstico y tratamiento de as malformaciones congénitas

Hace apenas unas cuantas décadas, los defectos congénitos se diagnosticaban sólo *expost fado y* en ocasiones pasaban años después del nacimiento hasta que se hacía el descubrimiento y el tratamiento de algunos defectos. Aunque esto todavía puede suceder, los cambios tecnológicos han permitido hacer diagnósticos y tratamientos más precoces de ciertas malformaciones congénitas.

Uno de los primeros avances fue la determinación del ca-riotipo y el análisis de los cromosomas sexuales. Al comienzo, estas técnicas se aplicaban antes del nacimiento para diagnosticar afecciones con base en las anomalías del número o la estructura de los cromosomas. Después del desarrollo de la amniocentesis (la extracción de muestras de líquido amnió-tico al inicio del embarazo), pudo aplicarse el análisis cromosómico a las células del líquido amniótico. Esto era muy útil en el diagnóstico del síndrome de Down, pero también permitía el diagnóstico prenatal del sexo del bebé. El análisis bioquímico del líquido amniótico ha hecho posible el diagnóstico de numerosos errores innatos del metabolismo y defectos del tubo neural (estos últimos a través de la detección de la **proteína s-100,** que sale a través del tubo neural abierto hacia el líquido amniótico).

Recientemente, se han desarrollado técnicas para la obtención directa de muestras de tejido a partir de las vellosidades coriónicas. La relación riesgo-beneficio de estas técnicas todavía es objeto de debate.

Con el surgimiento de las modernas técnicas de diagnóstico por imagen como la ecografía, la tomografía computari-zada y la resonancia magnética nuclear, hoy es posible el examen visual de las estructuras morfológicas del feto (figuras 17-11 a 17-14). Estas imágenes pueden servir en la actualidad como una guía para los cirujanos, que están intentando corregir ciertas malformaciones mediante cirugía intrauterina. Dado que las heridas quirúrgicas en los fetos sanan prácticamente sin dejar cicatriz, hay claras ventajas pura las cirugías correctivas fetales (capítulo 17).

dejan de formarse o quedan malformados. El entorpecimiento de la irrigación sanguínea de una estructura puede causar patrones inusuales de malformación. Por ejemplo, en la génesis de la **focomelia** (figura 7-2), el daño de los vasos sanguíneos proximalcs puede destruir los esbozos de los segmentos proximales de los miembros, pero las células de la zonaylistal de la extremidad que da lugar a las manos o a los piesipueden quedar indemnes si la microvascularización distal del primordio ha permanecido intacta.

Ausencia de fusión o incorporación

Si dos estructuras como los procesos palatinos no se encuentran en el momento crítico, es posible que se queden separadas. De forma similar, los desplazamientos relativos del mesénquima **(incorporación)** que intervienen en el moldeamiento de la mandíbula pueden no producirse a tiempo o en la cantidad adecuada. Esto explica algunas malformaciones de la región inferior de la cara.

Hipoplasia e hiperplasia

La formación normal de la mayoría de los órganos y las estructuras complejas requiere de cantidades y distribuciones precisas de proliferación celular. Si la proliferación celular de un órgano en formación es anómala, la estructura puede quedarse demasiado pequeña **(hipoplásica)** o crecer demasiado **(hiperplásica).** Incluso problemas de crecimiento relativamente nimios pueden causar afecciones de consideración en regiones complejas como la cara. En ocasiones se presenta el **gigantismo** de una estructura como un dedo o toda una extremidad. El mecanismo subyacente a este crecimiento excesivo se desconoce.

Defectos del receptor

Algunas malformaciones congénitas pueden atribuirse a defectos en moléculas receptoras específicas. Una de las que primero se reconocieron fue el **síndrome de feminización testicular,** en el cual la falta de receptores de testosterona produce un fenotipo femenino normal en un individuo de genotipo masculino (figura 8-12).

Campos defectuosos

La morfogénesis apropiada de muchas regiones corporales está determinada por campos morfogenéticos aún desconocidos. Estas regiones del cuerpo están bajo el control de un plano global del desarrollo. En ocasiones, problemas en los

CASO CLÍNICO

Una mujer de poco más de 40 años, alcohólica crónica, gran fumadora y usuaria ocasional de cocaína ha dado a luz a un bebé con una anencefalia grave. Antes había tenido otro hijo que tenía una forma menos seria de espina bífida. Otro hijo, aunque de corta estatura, parecía normal pero tenía un problema de comportamiento en la escuela.

¿Cuál es la base probable para estos antecedentes?

límites o en los controles globales de los campos, pueden dar lugar a anomalías masivas. Un ejemplo es la fusión de los campos de los miembros inferiores, que probablemente se debe a un defecto más amplio del campo que controla el desarrollo de la región caudal del cuerpo. Esta anomalía en forma de sirena se denomina **sirenomelia** (figura 7-1 B), un ejemplo extremo de lo que se conoce como el **síndrome de regresión caudal.**

Efectos secundarios de otras alteraciones del desarrollo

Dado que una gran parte del desarrollo normal implica la estrecha conjunción de procesos individuales o la construcción sobre estructuras ya terminadas, no es sorprendente que varios defectos sean manifestaciones secundarias a otras alteraciones del desarrollo embrionario. Algunos casos de paladar hendido se han atribuido a una ampliación de la base del cráneo de manera que los procesos palatinos, que pueden estar perfectamente normales, puedan no hacer contacto en la línea media.

La probóscide única o la tubular ampliamente separada que aparecen en ciertas anomalías faciales mayores, como la **ciclopía** (figura 7-16), son muy difíciles de explicar, salvo que se entienda que uno de los varios defectos primarios, ya sea por exceso o por defecto de tejido de la mitad de la cara, ha impedido la fusión de los dos primordios nasales en la línea media. En el caso de la ciclopía, el defecto primario suele ser una deficiencia en el tejido del prosencéfalo; los defectos faciales son secundarios a esto.

Defectos de las capas germinales

La comprensión del desarrollo normal puede explicar la base de un grupo de anomalías en apariencia distintas. Las **dis-plasias ectodérmicas,** que se basan en anomalías de la capa germinal ectodérmica, pueden incluir malformaciones tan diversas como cabello escaso, malformaciones dentales, estatura baja, piel seca y escamosa e hipoplasia de las uñas. Otros síndromes con anomalías fenotípicas diversas se relacionan con defectos de la cresta neural (capítulo 11).

RESUMEN

- Los problemas del desarrollo se han reconocido durante siglos, pero sólo en 1941 se demostró una conexión directa entre los teratógenos ambientales y los defectos congénitos humanos.
- El desarrollo anormal suele ser el resultado de influencias ambientales impuestas sobre una susceptibilidad genética. Los factores implicados en el desarrollo anormal incluyen la edad, la raza, el país, la nutrición y la época del año. El estudio del desarrollo anormal se llama teratología, y el agente que causa anomalías del desarrollo se conoce como teratógeno.
- Los factores genéticos son la causa de numerosos defectos congénitos. El número anormal de cromosomas se ha asociado con la muerte prenatal y síndromes malformativos. Las causas más comunes de anomalías son las monosomías y las trisomías, que por lo general son el resultado de la falta de disyunción durante la meiosis. Otras malformaciones se basan en anomalías de la estructura de los cromosomas, y otras, en mutaciones genéticas.
- Entre los factores ambientales que llevan a defectos del desarrollo están las infecciones maternas, los teratógenos químicos, los factores físicos como las radiaciones ionizantes, los factores maternos y losNáctores mecánicos.
- Numerosos mecanismos que alteran el desarrollo pueden intervenir en la producción de una malformación congénita dada. Entre ellos se incluyen las duplicaciones, las interacciones tisulares inductivas defectuosas, la ausencia de la muerte celular normal, el fallo en la formación de estructuras tubulares, alteración en la reabsorción de tejidos, los fallos de las migraciones, la detención del desarrollo, la destrucción de una estructura ya formada, la ausencia de fusiones o incorporaciones, la hipoplasia y la hiperplasia, los defectos en los receptores, los campos defectuosos, los efectos secundarios de otros trastornos del desarrollo y los defectos de las capas germinales.
- Con el desarrollo tecnológico ahora es posible diagnosticar muchos más defectos congénitos *in ulero.* Algunas de las técnicas diagnósticas son la determinación del cariotipo y el análisis de los cromosomas sexuales en células obtenidas a partir del líquido amniótico, el análisis bioquímico del líquido amniótico, el análisis bioquímico y molecular de las células obtenidas a partir del líquido amniótico o de la biopsia de la vellosidad corió-nica, y las técnicas de imágenes diagnósticas, en especial la ecografía. Se han hecho algunos intentos de corregir las malformaciones con cirugía intrauterina.

PREGUNTAS DE REPASO

1. ¿Tras la exposición materna a qué agente teratogénico du rante el primer trimestre del embarazo es posible observar la focomelia?
   A. Alcohol
   B. Aminopterina
   C. Andrógenos
   D. Radiaciones ionizantes
   E. Talidomida
2. ¿Cuáles de estas anomalías pueden atribuirse a un trastor no en la reabsorción de tejidos?
   A. Riñon pélvico
   B. Labio leporino
   C. Atresia anal
   D. Agenesia renal
   E. Amputación intrauterina de dedos
3. ¿Cuál de los siguientes factores es responsable del mayor porcentaje de malformaciones congénitas?
   A. Infecciones maternas
   B. Teratógenos químicos
   C. Malformaciones de base genética
   D. Radiaciones ionizantes
   E. Factores desconocidos
4. ¿Se cree que la deficiencia de ácido fólico es la principal causa de qué clase de malformaciones?
   A. Trisomías
   B. Defectos del tubo neural

C. Genitales ambiguos
D. Poliploidía
E. Duplicaciones

5. ¿El paladar hendido es el resultado de un defecto en qué mecanismo del desarrollo?
   A. Fallo de fusión
   B. Fallo de incorporación
   C. Defecto en la interacción inductiva tisular
   D. Trastorno de la reabsorción tisular
   E. Ausencia de muerte celulamormal
6. ¿Un aumento en la incidenciaxle qué afección se relaciona estrechamente con el aumento de la edad materna?
   A. Trisomía 18
   B. Trisomía 21
   C. Trisomía 13
   D. Anencefalia
   E. Genitales externos ambiguos

52. Una mujer que tuvo un accidente automovilístico y sufrió contusiones abdominales mientras cursaba su cuarto mes de embarazo dio a luz a un bebé con labio leporino. Demandó al conductor del otro coche por los gastos asociados con el tratamiento del defecto congénito, basada en que fue ocasionado por el accidente. Se le pide a usted que sirva como testigo para la defensa. ¿Cuál sería su testimonio?
53. Una mujer que tomó un nuevo sedante durante el segundo mes del embarazo sintió algo de náuseas después de la ingestión del medicamento y dejó de tomarlo después de un par de semanas. Dio a luz un bebé con un defecto cardíaco septal y demandó al fabricante del medicamento con el argumento de que el defecto fue causado por el fármaco que le hizo sentir náuseas. Se le pide a usted que sea testigo para el fabricante. ¿Cuál sería su testimonio?
54. ¿Cuál es la causa probable de una torcedura pronunciada de un tobillo en un recién nacido?

10. Un niño de tres años de edad tiene una estatura más baja de lo normal, su pelo es escaso y los dientes son irregulares. ¿Cuál es la base probable de este grupo de defectos?

REFERENCIAS

Butterworth CE, Bendich, A: Folic acid and the prevention of birth defects, *AnnuRevNutr* 16:73-97, 1996.

Buysc ML, ed.: *Birth defects encyclopedia,* Dover, Mass, 1990, Centre for Birth Defects Information Services.

Catilla EE *et al.:* Thalidomide, a current teratogen in South America, *Teratology* 54:273 -277, 1996.

Coles CD: Prenatal alcohol exposure and human development. En Mi-11er M, ed. *Development ofthe central nervous system: effects of alcohol and opiates,* Nueva York, 1992, Wiley-Liss, págs. *9-36.*

Connor J, Ferguson-Smith N: *Essential medical genetics, 2* ed., Oxford, Inglanterra, 1987, Blackwell Scientific.

Czeizel AE, Dudas I: Prevention ofthe first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation, *N Engl J Med* 327:1832-1835, 1992.

Erickson JD, ed.: Congenital malformations surveillance report, *Teratology* 56:1-17'5, 1997.

Fanaroff A, Martin RJ: *Neonatal-perinatal medicine,* 6a. ed., San Luis, 1997, Mosby.

Frazer C: Of mice and children: reminiscences of a teratogeneticist, *Issues Rev Teratol* 5:1-75, 1990.

Ganapathy V, Leibach FH: Current topic: human placenta—a direct target for cocaine action, *Placenta* 15:785-795, 1994.

I Iansen DK: The embryotoxicity of phenytoin an update on possible mechanisms, *Proc Soc Exp Biol Med* 197:361 -368, 1991.

Loncs KL: *Smith's recognizable patterns of human malformation,* 4a. ed., Filadelfia, 1988, WB Saunders.

Kallen B, Mastroiacovo P, Robert E: Major congenital malformations in Down syndrome, *Am J Med Genet* 65:160-166, 1996.

Marshall H *et al.:* Retinoids and *Hox* genes, *FASEB J* 10:969-978, 1996.

Millcr MM: Effects of prenatal exposure to ethanol on cell prolifera-tion and neuronal migration. En Miller M, ed.: *Development of the central nervous system effects of alcohol and opiates,* Nueva York, 1992, Wiley-Liss, págs. *47-69.*

Miller RK *et al:* Periconceptional vitamin A use how much is *terato-genic? Reprod Toxico!* 12:75-88, 1998.

Mills JL *et al.:* Vitamin A and birth defects, *Am J Obstet Gynecol* 177: 31-36, 1997.

Mungcr RG *et al.:* Maternal alcohol use and risk of oro facial cleft birth defects, *Teratology* 54: 27-33, 1996.

Naeye RL: *Disorders of the placenta, fetus, and neonate,* San Luis, 1992, Mosby.

Nishimura H, Okamoto N: *Sequential atlas of human congenital malformations,* Baltimore, 1976, University Park Press.

Nyberg D, Mahony B, Pretorious D: *Diagnostic ultrasound of fetal anomalies,* San Luis, 1990, Mosby.

Paré A: *On monsters and marvels,* Chicago, 1982, University of Chicago Press.

Pennington SN: Molecular changes associated with ethanol-induced growth suppression in the chick embryo. *Alcohol Clin Exp Res* 14:832-837,1990.

Pcrsaud TVN, Chudley AK, Skalko RG, eds.: *Basic concepts in teratology,* Nueva York, 1985, Liss.

Reed GB, Claircaux AE, Bain AD: *Diseases of the fetus and newhorn,* San Luis, 1989, Mosby.

Saxén L, Rapóla J: *Congenital defects,* Nueva York, 1969, Holt, Rine-hart & Winston.

Soprano DR, Soprano KJ: Retinoids as teratogens, *Annu Rev Nutr* 15: 111-132,1995.

Sulik KK, Alies AJ: *Teratogenicity of the retinoids.* En Saurat J -H, ed.: *Retinoids: lOyears on,* Basel, Suiza, 1991, Karger, págs. 282-295.

Volpe J.I: Effect of cocaine use on the fetus, *N Engl J Med* 327:399-407, 1992.

Warkany J: *Congenital malformations,* San Luis, 1971, Mosby.

Wigglcsworth JS, Singer DB: *Textbook of fetal and perinatal patho-logy, 2* vols., Oxford, Inglaterra, 1991, Blackwell Scientific.

Willis RA: *The bordetiand of embryology and pathology,* 2a. ed., Londres, 1962, Buttcrworths.

Wilson GN: Genomics of human dysmorphogenesis, *AmJ Med Genet* 42:187-196,1992.

Wilson JG, Frascr FC, eds.: *Handbook: of teratology,* vols. 1-4, Nueva York, 1977, Plcnum.

Yen IM *et ai:* The changing epidemiology of neural tube defects, *Am JDis Control* 146:857-861,1992.

DESARROLLO DE LOS SISTEMAS CORPORALES

8

SISTEMAS TEGUMENTARIO, ESQUELÉTICO Y MUSCULAR

La construcción de los tejidos corporales implica procesos del desarrollo en dos niveles de organización. El primero es el de las células individuales, en el cual las células que componen un tejido se especializan en un proceso denominado **citodiferenciación** *(véasela* discusión sobre restricción, determinación y diferenciación en la pág. 70). En el siguiente nivel de complejidad, varios tipos celulares se desarrollan de común acuerdo para formar tejidos específicos por medio de un proceso llamado **histogénesis.** En este capítulo se examina el desarrollo de tres importantes tejidos del cuerpo: la piel, los huesos y los músculos. La histogénesis de cada uno de ellos ejemplifica aspectos importantes del desarrollo.

SISTEMA TEGUMENTARIO

La piel, que consta de la epidermis y la dermis, es una de las estructuras más grandes del organismo. La epidermis representa la interfase entre el cuerpo y su ambiente externo, y su estructura está bien adaptada a los requerimientos funcionales locales. La simple inspección de áreas como el cuero cabelludo y las palmas de las manos muestra que la estructura de la piel varía de una parte del cuerpo a otra. Estas variaciones locales son el resultado de interacciones inductivas entre el ectodermo y el mesénquima subyacente. Las anomalías asociadas con el sistema tegumentario se presentan en la Correlación clínica 8-1, que se encuentra al final de esta sección.

La primera etapa en el desarrollo de las capas de la epidermis es la formación de una fina capa exterior de células aplanadas conocida como **peridermo,** al final del primer mes de la gestación (figura 8-1 B). AI parecer las células del peridermo, que está presente en la epidermis de todos los embriones amniotas, participan en el intercambio de agua, sodio y posiblemente glucosa entre el líquido amniótico y la epidermis.

Hacia el tercer mes, la epidermis es una estructura de tres capas: una **capa basal (o germinativa)** que muestra mitosis activas, una capa intermedia de células (figura 8-1 D) que representa la progenie de las células progenituras *(stem-cells)* de la capa basal en división, y una capa superficial de células del peridermo que tienen unas vacuolas características en su superficie (figura 8-2). Las células peridérmicas contienen grandes cantidades de glucógeno, pero se desconoce la función de éste.

Durante el sexto mes la epidermis que está por debajo del peridermo se diferencia en las capas definitivas características de la epidermis posnatal. Muchas de las células del peridermo sufren una muerte programada **(apoptosis)** y se desprenden en el líquido amniótico. La epidermis se convierte en una barrera entre el feto y el ambiente exterior, en lugar de una zona en el intercambio entre ambos. El cambio de función de la epidermis fetal puede ser de tipo adaptativo, ya que se produce cerca del momento en que los desechos urinarios comienzan a acumularse en el líquido amniótico.

Desarrollo estructural

AJ comienzo, Ja capa externa de la piel la forma una sola capa de células ectodérmicas (figura 8-1 A). Conforme el desarrollo avanza, el ectodermo se transforma en varias capas y se hacen evidentes las diferencias regionales en su estructura.

A pesar de su apariencia histológica homogénea, en realidad la epidermis es un mosaico celular, cuyas células se derivan *no* sólo del ectodermo superficial sino también de otros precursores, como la cresta neural o el mesodermo. Estas células desempeñan papeles específicos importantes en la función de la piel.

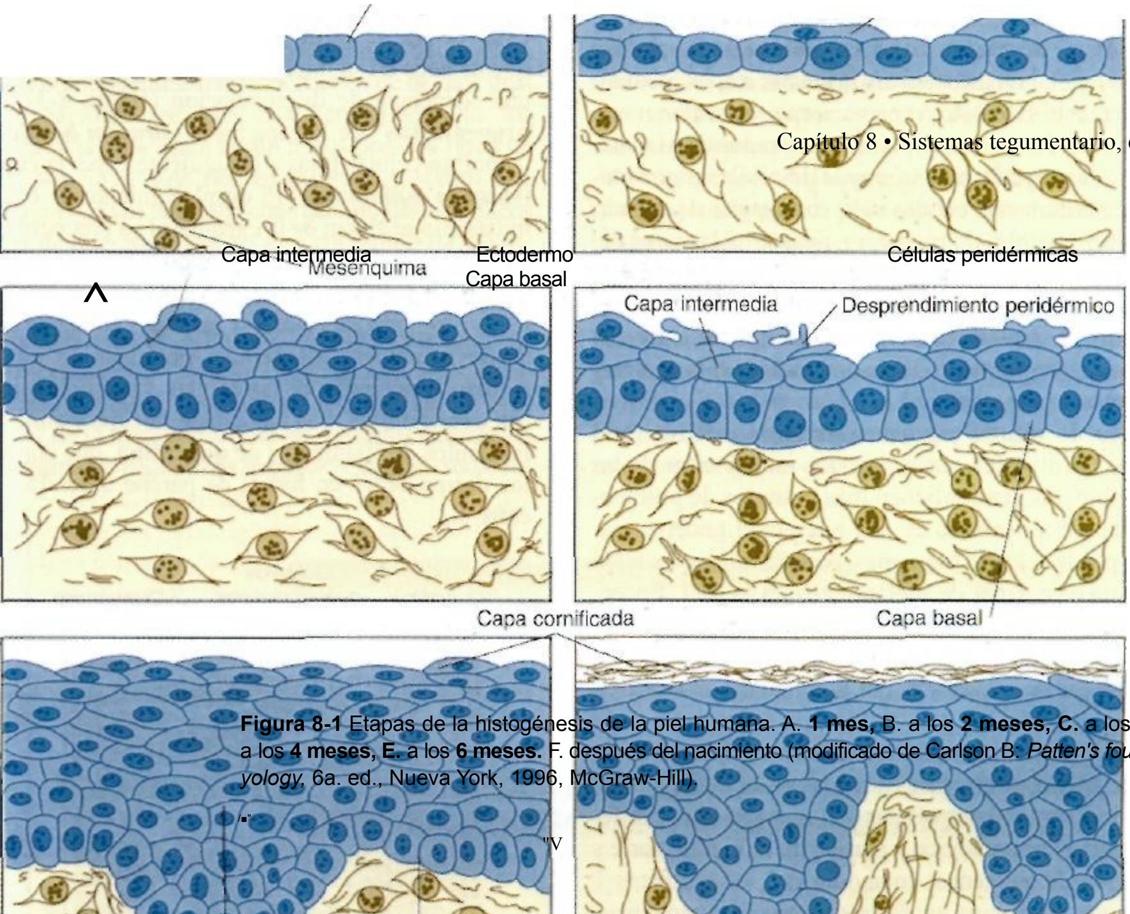

Capa intermedia
Ectodermo
Células peridérmicas
Mesénquima
Capa basal
^
B
Capa intermedia
Desprendimiento peridérmico
Capa cornificada
Capa basal
D
"V
'J&~

Figura 8-1 Etapas de la histogénesis de la piel humana. A. **1 mes,** B. a los **2 meses, C.** a los **21/2 meses, D.** a los **4 meses, E.** a los **6 meses.** F. después del nacimiento (modificado de Carlson B: *Patten's foundations ofembryology,* 6a. ed., Nueva York, 1996, McGraw-Hill).

Figura 8-2 Microfotografía óptica *(izquierda)* y microfotografía electrónica de barrido *(derecha)* de la epidermis de un embrión humano de **10 semanas.** Las prominentes vacuolas superficiales que se ven en la microfotografía de barrido son equivalentes a las de la superficie irregular del peridermo *(P)* en la microfotografía óptica. La flecha de la figura de la izquierda señala un melanocito en la capa basal *(B)* de la epidermis. I: capa intermedia de la epidermis (tomado de Sybert VP, Holbrook KA. En Reed G, Claireaux A, Bain A: *Diseases ofthe fetus and newborn,* San Luis, 1989, Mosby).

Al comienzo del segundo mes, los **melanoblastos** derivados de la cresta neural migran hacia la dermis embrionaria; poco después, se desplazan hacia la epidermis. Es posible reconocer los melanoblastos en las primeras etapas mediante la tinción con el HMB-45, un anticuerpo monoclonal que reacciona con un antígeno citoplasmático común a los melanoblastos y a los **melanomas** (tumores de células pigmentarias); sin embargo, estas células sólo comienzan a producir cantidades reconocibles de pigmento a partir de la mitad del embarazo. Esto ocurre más pronto en las personas de piel muy pigmentada que en las blancas. La diferenciación de los melanoblastos en **melanocitos** maduros implica la formación de granulos de pigmento llamados **melanosomas** a partir de los **premelanosomas.**

El número de células pigmentarias de la piel no varía mucho entre las diversas razas, pero los melanocitos de las personas de piel oscura contienen más granulos de pigmento por célula. El **albinismo** es una alteración genética caracterizada por la falta de pigmento, pero los albinos suelen tener un número normal de melanocitos en la piel. En general, los melanocitos de los albinos no pueden expresar la pigmentación debido a que *les falta la* enzima **tirosinasa,** que participa en la conversión del aminoácido tirosina en **melanina.**

Al final del primer trimestre las **células de Langerhans,** derivadas de células precursoras situadas en la médula ósea, invaden la epidermis. Estas células son componentes periféricos del sistema inmunológico y participan en el transporte y la presentación de antígenos; colaboran con los linfocitos T (leucocitos que participan en las respuestas inmunológicas celulares) en la piel con el fin de iniciar las respuestas mediadas por células contra antígenos extraños. Aunque las células de Langerhans no son fáciles de ver en las preparaciones histológicas habituales, pueden distinguirse si se dirigen anticuerpos contra los antígenos específicos de la superficie celular o mediante la demostración histoquímica de su gran actividad de adenosintrifosfatasa ligada a su membrana. Las células de Langerhans están presentes en cantidades pequeñas (alrededor de 65 células/mm^2 de epidermis) durante los dos primeros trimestres del embarazo, pero después su número aumenta varias veces hasta constituir *del 2 al 6% del total* de las células epidérmicas del adulto.

Las **células de Merkel,** el tercer tipo de células de la epidermis, tienen un origen indeterminado. Algunos indicios sugieren que pueden diferenciarse a partir de las células precursoras de las células epidérmicas, sin embargo los experimentos en aves mediante el injerto de tejidos de la cresta neural marcados indican que los precursores de las células de Merkel migran hacia la extremidad desde la cresta neural. Estas células, que ya aparecen en la epidermis plantar entre las ocho y las doce semanas de gestación, se asocian con terminaciones nerviosas libres. Actúan como mecanorreceptores de adaptación lenta en la piel, pero las evidencias citoquímicas sugieren que en algún momento también pueden funcionar como células ncuroendocrinas.

Diferenciación epidérmica

Una vez que se define la epidermis con sus múltiples capas, se establece en su interior una organización celular regular y una secuencia de diferenciación (figura 8-3). Las **células progenituras*** de la capa basal *(stratum básale)* se dividen y aportan células hijas a la siguiente capa, la **capa espinosa** *{stratum espinosum).* El desplazamiento de células epidérmicas que se alejan de la capa basal va precedido de una pérdida de adhesividad a los componentes de la lámina basal (como fibronectina, laminina y colágeno de los tipos I y IV). Estas propiedades celulares pueden explicarse por la pérdida de numerosas **integrinas** (proteínas de membrana que median la adhesión de las células a las moléculas de la matriz extracelular). Las células de la capa espinosa producen fascículos de filamentos de **queratina,** que convergen sobre los desmosomas en forma de parche uniendo a las células entre sí.

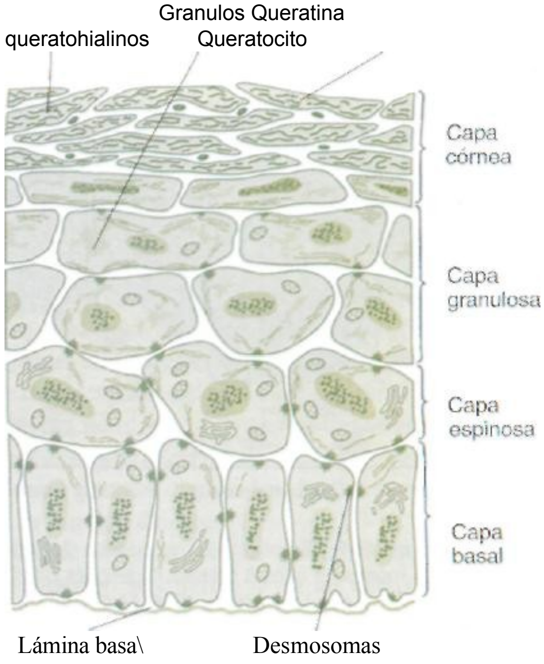


Figura 8-3 Capas de la epidermis humana completamente formada. Las células que proceden de la capa basal experimentan diferenciación terminal al convertirse en queratinocitos conforme se desplazan hacia la superficie (modificado de Carlson B: *Paiten 's foundations oí embryology,* 6a. ed., Nueva York, 1996 McGraw-Hill).

---

* Muchos tejidos contienen una población de células progenituras (madre, ***stem-cells)*** que tienen una gran capacidad de proliferación. Algunas de las células hijas permanecen como progenitoras, pero otras se diferencian en la epidermis y se denominan **células de transición.** Estas células que están situadas en la capa basal y en ocasiones en la capa espinosa, son capaces de realizar algunas divisiones mitóticas antes de perder la capacidad de dividirse. Las células posmitóticas se denominan a veces **células dedicadas.** En la epidermis éstas son las células que se queratinizan.

Los **granulos queratohialinos,** otro marcador de la diferenciación epidérmica, comienzan a aparecer en el citoplasma de las células posmitóticas más externas de la capa espinosa y son componentes mas importantes de la capa granulosa. Investigaciones recientes han demostrado que los granulos queratohialinos están compuestos por dos tipos de agregados de proteínas -uno rico en histidina y el otro rico en sulfuro- que guardan una estrecha relación con los haces de filamentos de queratina. Por su alto contenido de queratina, las células epidérmicas reciben el nombre genérico de **queratocitos.** Conforme éstas pasan hacia la capa granulosa, sus núcleos comienzan a mostrar los signos característicos de la diferenciación terminal, como una apariencia aplanada, masas densas de cromatina nuclear, y signos precoces de rotura de la membrana nuclear. En estas células los haces de queratina se hacen más gruesos y el peso molecular de las queratinas que se sintetizan son más altos que en los queratocitos menos maduros.

A medida que las células se desplazan hacia la capa exterior -la capa córnea *{stratum corneum)-,* pierden un núcleo y se parecen a sacos aplanados densamente almacenados con filamentos de queratina. Las células de esta capa están interconectadas mediante la **filagrina,** una proteína rica en histidina, que se deriva de uno de los componentes granulares de la queratohialina. Según la región de la superficie corporal, las células del estrato córneo se acumulan para formar alrededor de quince a 20 capas de células muertas. En la vida posnatal, ya sea por el roce o a la degradación de los desmosomas y la filagrina, estas células terminan por desprenderse (por ejemplo, unas 1.300 células/cm²/h en el antebrazo humano) y por lo común se acumulan en el polvo casero.

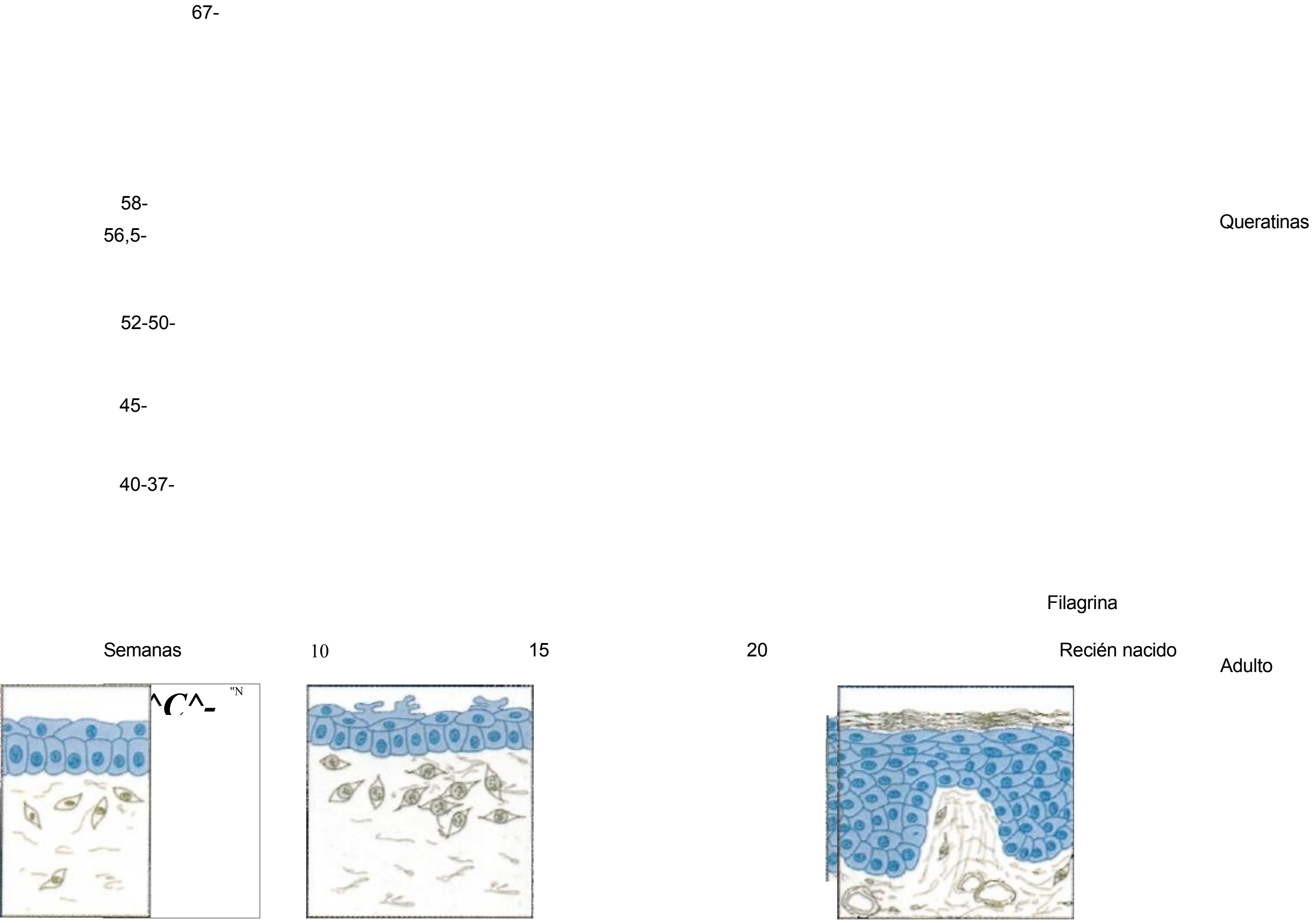


Figura 8-4 Expresión de queratinas y filagrina durante el desarrollo de la piel humana en el feto. Las figuras de abajo muestran las etapas aproximadas del desarrollo de la piel en los momentos arriba indicados (gráfica modificada de Dale BA ef *al.: J Cell Biol* 101:1257-1269, 1985).

La investigación bioquímica ha correlacionado la expresión de las proteínas de la queratina (miembros de una compleja familia de proteínas) con etapas específicas de la cito-diferenciación epidérmica (figura 8-4). Las queratinas del grupo de los filamentos intermedios se expresan primero en células de la epidermis de dos capas durante el segundo mes del embarazo. Tres queratinas (40-, 45- y 52- kDa) son características de los epitelios simples y las otras dos (50- y 58-kDa), de los epitelios estratificados. Cuando la epidermis comienza a estratificarse (entre la novena y la duodécima semanas de gestación), las células externas de la capa intermedia

Cuadro 8-1 Factores peptídicos que afectan la proliferación de los queratocitos

ESTIMULADORES

- Factor de crecimiento epidérmico
- Factor a de transformación del crecimiento
- Insulina
- Factores de crecimiento similares a la insulina I y II
- Factor de crecimiento de los fibroblastos, ácido
- Factor de crecimiento de los fibroblastos, básico
- Interleucina 1/ETAF

INHIBIDORES

- Factor p,de transformación del crecimiento
- Factor [3$_2$ de transformación del crecimiento
- Interferón a/p,
- Interferón p$_2$
- Interferón
- Factor de necrosis tumoral

empiezan a expresar pequeñas cantidades de queratinas 56,5 y 67-k Da, las cuales son características de la epideris queratinizada. En las semanas siguientes las cantidad de estas dos queratinas aumenta considerablemente, mientras que la de las queratinas de los epitelios simples (40-, 45- y 52- kDa) disminuye al final del período fetal. La expresión de la filagri-na, la proteína de unión intercelular, guarda una estrecha correlación con la posterior diferenciación de las capas cornificadas exteriores de la epidermis fetal.

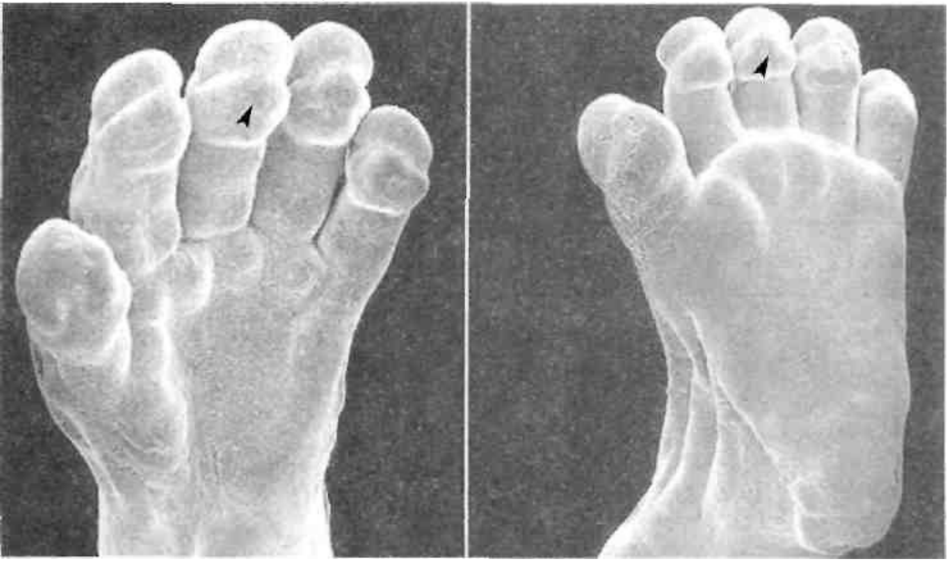
La proliferación de las células epidérmicas básales está determinada por numerosos factores de crecimiento, algunos de los cuales estimulan la mitosis mientras otros la inhiben (cuadro 8-1). Los queratocitos suelen tardar cerca de cuatro semanas en pasar desde la capa basal de la epidermis hasta la última zona de descamación, pero en algunas enfermedades cutáneas como la psoriasis la proliferación de las células epidérmicas está mal controlada y los queratocitos pueden desprenderse a la semana de haberse generado.

Una de las principales características de la piel, en especial de la piel gruesa que cubre las palmas y las plantas, es la presencia de crestas y pliegues. Sobre las puntas de los dedos, las crestas forman pliegues y remolinos en los patrones de las huellas digitales que son únicos para cada individuo. Estos patrones son la base científica de la dermatoglifia, los cuales sirven de base que permite el análisis genético y la investigación criminal a partir del estudio de tales diseños.

La formación de las crestas epidérmicas se asocia estrechamente con la aparición más precoz de las almohadillas de las superficies ventrales de los dedos de las manos y los pies (figura 8-5). Las almohadillas se forman primero en las palmas, alrededor de las 6 1/2 semanas y hacia las 7 1/2 se-

B

Figura 8-5



Microfotografia electrónica de barrido de las superficies ventrales de la mano (A) y del pie (B) de un embrión humano al final del segundo mes. Pueden verse las almohadillas plantares y palmares cerca de las puntas de los dedos *(flechas)* (tomado de Jirásek J: *Atlas of human prenatal morphogenesis.* Amsterdam, 1983, Martinus Nijhoff) manas se han formado en los dedos. Comienzan a regresar hacia las 10 1/2 semanas, pero mientras que están presentes establecen las bases para la formación de las crestas epidérmicas, que se produce entre las semanas ll y 17. Los sucesos equivalentes en los pies se ocurren casi una semana más tarde que en la mano.

El patrón de las crestas epidérmicas se correlaciona con la morfología que tienen las almohadillas ventrales cuando)se forman las crestas. Si la almohadilla es alta y redonda, las crestas epidérmicas forman un remolino; si es baja y arqueada, el resultado es un arco. Una almohadilla de altura intermedia da lugar a una configuración en forma de pliegue de las crestas epidérmicas digitales. Al parecer, el momento de la formación también influye sobre la morfología; la formación precoz de las crestas se asocia con remolinos y la tardía con arcos. Todavía no se ha comprendido la base de los patrones dermatoglíficos.

Cuando las crestas epidérmicas empiezan a formarse, las puntas de los dedos aún son lisas y la epidermis del feto está cubierta por células peridérmicas. Sin embargo, bajo la superficie lisa las crestas dérmicas y epidérmicas comienzan a tomar forma (figura 8-6). Hacia el final del quinto mes del embarazo las crestas dérmicas se convierten en rasgos reconocibles de la superficie.

Dermis

La dermis surge de células mesodérmicas derivadas del dermatoma de las somitas o de otras células mesenquimatosas localizadas justo por debajo del ectodermo. En la cara y en unas partes del cuello, las células dérmicas proceden del ectodermo de la cresta neural craneal (figura 11-10).

Al principio, la futura dermis está representada por células mesenquimatosas adheridas de forma laxa que están muy interconectadas mediante uniones focales apretadas entre sus procesos celulares. Estos precursores dérmicos primarios segregan una matriz intercelular acuosa rica en glucógeno y en ácido hialurónico.

Al comienzo del tercer mes la dermis en desarrollo hace su transición desde la forma embrionaria muy celular hasta un estado que se caracteriza por la diferenciación de las células mesenquimatosas en fibroblastos y la formación de cantidades crecientes de matriz intercelular de tipo fibroso. Los principales tipos de fibras son el colágeno y las fibras elásticas de tipo I y III. La dermis se vuelve muy vascularizada conforme una red capilar incipiente se transforma en grupos de vasos mayores. Poco después de la octava semana, los nervios sensitivos que crecen en la dermis y en la epidermis ayudan a conformar arcos reflejos completos, lo que permite al feto responder a la presión y al contacto.

Interacciones dérmico/epidérmicas

La transformación del ectodermo simple en una epidermis de múltiples capas depende de continuas interacciones inductivas con la dermis subyacente. Las interacciones dérmico/epidérmicas también son la base de la formación de una amplia variedad de derivados epidérmicos y la aparición de variaciones regionales en la estructura de la epidermis.

Por ejemplo, en una etapa precoz del desarrollo la epidermis que cubre las palmas y las plantas se vuelve mucho más gruesa que la de cualquier otra parte del cuerpo. Estas regiones no producen vello, mientras que los vellos de cualquier clase, bien sea gruesos o muy finos, se forman según patrones regulares en la epidermis de casi todo el resto del cuerpo.

Los experimentos de recombinación de tejidos realizados en diversas especies de vertebrados han demostrado que la dermis subyacente determina el curso del desarrollo de la epidermis y de sus derivados, y que el ectodermo también

B

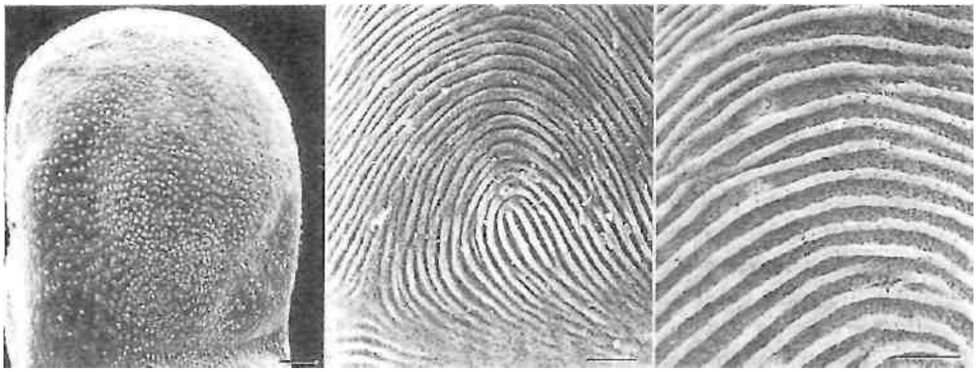


Figura 8-6 Microfotografía electrónica de barrido de la cara palmar de los dedos humanos en un feto de **14 semanas de edad.** A. Vista de baja amplificación de la superficie palmar de un dedo, B. superficie epidérmica de la dermis de la yema del dedo, que muestra los surcos dérmicos primarios, C. superficie basal de la epidermis que muestra los surcos epidérmicos. *Barras,* 100 um (tomado de Misumi Y, Akiyoshi T: *Am J Anat* 119:419, 1991)

Ectodermo solo
No se diferencia en epidermis
Mesénquima solo
No se diferencia en dermis
B
Ectodermo abdominal
Ectodermo del tipo de la planta del pie
Mesodermo de la planta del pie
Ectodermo de la planta del pie
Piel del cuero cabelludo con pelo
Mesodermo del cuero cabelludo

Figura 8-7 Experimentos de recombinación que ilustran la importancia de las interacciones tisulares en la diferenciación de la piel. Cuando se separan, el ectodermo (A) y el mesénquima subyacente (B) no se diferencian (A). Las recombinaciones (B y C) muestran que la dermis determina la naturaleza de la diferenciación ectodérmica.

influye sobre el desarrollo de la dermis. Si los primeros componentes ectodérmico y mesenquimatoso de la piel se disocian medinte la acción enzimática y se cultivan por separado, el componente ectodérmico sigue siendo ectodermo simple y no llega a diferenciarse en una epidermis de múltiples capas con derivados epidérmicos adecuados. Así mismo, el mesénquima subectodérmico aislado conserva su carácter embrionario sin diferenciarse en dermis.

Si el ectodermo de una parte del cuerpo se combina con dermis de otra región, el ectodermo se diferencia en un patrón regional característico de la dermis subyacente en vez de el patrón epidérmico de su lugar de origen (figura 8-7). Los experimentos de recombinación entre especies han demostrado que aun en los animales que guardan entre sí una relación filogenética distante, el ectodermo y el mesénquima de la piel pueden responder a las señales inductivas de cada uno de ellos.

Al igual que sucede con muchas otras partes del cuerpo, las interacciones inductivas y la morfogénesis posterior de la piel y sus derivados están mediadas por la producción y la secreción de moléculas de activación o de señal. La morfogénesis regional especifica de la piel y sus derivados parece modelarse gracias a las acciones de factores de transcripción, que probablemente funcionan bajo la influencia aún poco conocida del ácido retinoico, el cual ejerce poderosos efectos sobre la piel.

Derivados epidérmicos

Como resultado de las influencias inductivas ejercidas por la dermis, la epidermis produce una gran variedad de derivados como pelo, uñas, glándulas sudoríparas y sebáceas, glándulas mamarias e incluso el esmalte de los dientes (el desarrollo de los dientes se explica en el capítulo 13).

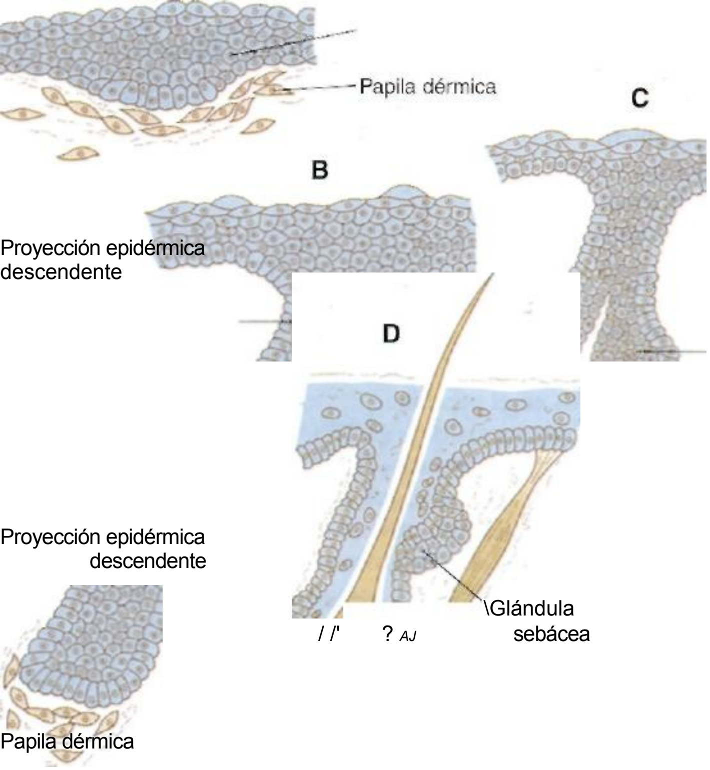

Papila dérmica
C
B
Proyección epidérmica descendente
Músculo piloerector
D
Proyección epidérmica descendente
\Glándula sebácea
/ /'
? AJ
Papila dérmica
Glándula sebácea
Raíz del , **pelo**
Papila pilosa

Figura 8-8 Diferenciación de un folículo piloso humano. A. Primordio de pelo (12 semanas), B. bulbo piloso precoz (15 a 16 semanas), C. folículo piloso bulboso (18 semanas), D. pelo adulto.

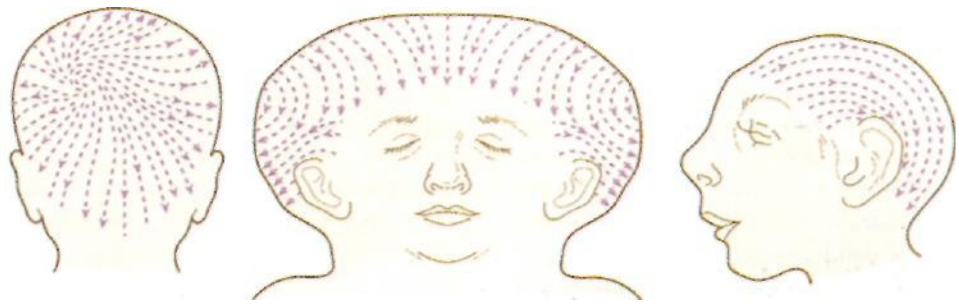

Normal Bicéfalo Microcefalia grave

Figura 8-9 Patrón de los remolinos del pelo en fetos normales y en fetos malformados.

Pelo

Los pelos son derivados epidérmicos especializados que surgen como resultado de estímulos inductivos de la dermis. Hay muchos tipos de pelos, que van desde los gruesos de las pestañas y las cejas hasta los casi invisibles del abdomen y la espalda. La dermis subyacente determina las diferencias regionales en la morfología y la distribución de los pelos en la epidermis.

La morfogénesis del pelo se identifica por primera vez alrededor de las doce semanas de gestación como proyecciones epidérmicas descendentes situadas a intervalos regulares asociadas con pequeñas condensaciones de células dérmicas llamadas **papilas dérmicas** (figura 8-8). Bajo la continua influencia de una papila dérmica, la proyección epidérmica descendente continúa en las siguientes semanas y forma un **bulbo piloso,** En las semanas posteriores el bulbo epidérmico crece sobre la papila dérmica, y empieza a moldearse un **folículo piloso** precoz. En esta etapa el folículo piloso todavía no sobrepase a la superficie externa de la epidermis, pero en la porción del folículo que penetra profundamente en la dermis: 1) presagian la formación de las **glándulas sebáceas,** que segregan un lubricante cutáneo oleoso **(sebo)** y 2) son el punto de anclaje para el pequeño **músculo piloerector.** Éste es un músculo liso derivado del mesodermo, que levanta el vello hasta una posición casi vertical cuando el ambiente está frío. En muchos animales esto aumenta las propiedades aislantes del pelo.

Se sabe más sobre los mecanismos que regulan la formación de las plumas que acerca de los del pelo. No obstante, el pelo es homólogo de la pluma, de manera que es muy probable que los mecanismos fundamentales que controlan la formación de las plumas también se apliquen al pelo. El primer paso en la formación de un derivado epidérmico, como el pelo o la pluma, es la actuación de factores de crecimiento producidos en el mesénquima -específicamente las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) y los factores de crecimiento de los fibroblastos (FCF)- sobre el ectodermo suprayacente, lo que hace que esta capa se engruese para formar una **plácoda** para cada pelo que va a formarse. Las plácodas de ectodermo engrosado producen entonces las moléculas de señal-(FGF-2, *sonic hedgehog* y **BMP-2)** las cuales a su vez hacen que el mesénquima subyacente se condense (papila dérmica). En diferentes sistemas en desarrollo existen genes que contienen homeoboxes, Msx, que son producidos en los momentos y lugares en los cuales la proliferación celular es muy activa. Así ocurre en la formación de los derivados cutáneos; la producción de Msx por parte del ectodermo engrosado se asocia con una intensa proliferación tanto del ectodermo como de la dermis subyacente. Por último, la expresión de varios genes *Hox* parece tener importancia en la determinación del tipo de derivado epidérmico que se va a formar (por ejemplo, pelo de la ceja en contraste con el vello fino de la mejilla).

Los primeros pelos se ven sobresalir en las cejas poco después de la semana 16; al cabo de un par de semanas, ya cubren el cuero cabelludo. El brote capilar sigue un gradiente cefalocaudal en todo el cuerpo. Durante las últimas fases de la formación del pelo, el bulbo piloso es infiltrado por melanocitos, lo que determina su color. A partir del quinto mes, aproximadamente, las células epidérmicas del tallo del pelo comienzan a queratinizarse y se forman granulos densos de **tricohialina** que le dan firmeza.

Los productos de las glándulas sebáceas se acumulan en la superficie de la piel como **vérnix caseosa.** Esta sustancia sirve de capa protectora para la epidermis, que está continuamente expuesta al líquido amniótico. Los primeros pelos del feto se conocen como **lanugo,** son de textura muy fina y crecen muy juntos; son muy abundantes durante el séptimo y el octavo mes. Es característico que se desprendan poco antes del parto y que sean remplazados por vellos definitivos más gruesos que surgen de folículos recién formados.

En experimentos se ha demostrado que el patrón de los derivados epidérmicos como el pelo se relaciona con patrones generados en la dermis. Otros estudios han comparado los patrones del pelo del cuero cabelludo entre embriones normales y embriones con malformaciones craneales (figura 8-9), y han demostrado una correlación entre los remolinos y la dirección del crecimiento del pelo y la tensión en la epidermis en el momento en que se forman los folículos pilosos.

Glándulas mamarías

Como sucede con muchas estructuras glandulares, las glándulas mamarias surgen como proyecciones del epitelio (en

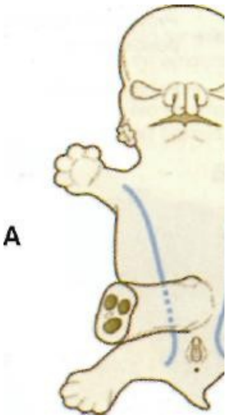


Figura 8-10 A. Líneas mamarias *{azul)* en un embrión generalizado de mamífero. Las glándulas mamarias se forman a lo largo de estas líneas. B. Puntos habituales de formación de pezones o glándulas mamarias supernumerarias a lo largo de las líneas mamarias en los seres humanos.

este caso ectodérmicas) hacia el mesénquima en respuesta a influencias inductivas procedentes de éste último. La primera evidencia morfológica del desarrollo de la glándula mamaria es la aparición de dos bandas de engrosamientos ectodérmicos llamadas **líneas mamarias,** que discurren a lo largo de las paredes ventrolaterales del cuerpo de los embriones de ambos sexos hacia la sexta semana (figura 8-10 A). El nivel craneocaudal y la extensión hasta donde se desarrolla el tejido mamario a lo largo de las líneas mamarias varían de una especie a otra. Si se compara la localización del tejido mamario en los bóvidos (caudal), en los humanos (en la región pectoral) y en los cánidos (a lo largo de la línea mamaria), queda demostrada la amplia variación en la localización y el número de glándulas mamarias. En los seres humanos, pueden encontrarse tejido mamario o pezones supernumerarios en cualquier punto a lo largo de las líneas primitivas mamarias (figura 8-10 B).

Las proyecciones epiteliales de los conductos mamarios (figura 8-11) se asocian con dos tipos de mesodermo: fibro-blástico y adiposo. Los datos experimentales demuestran que las interacciones inductivas con los componentes adiposos del tejido conectivo son responsables de la forma característica del sistema de conductos mamarios. Como sucede con muchas estructuras glandulares en desarrollo, el mensaje inductivo parece estar mediado en alto grado por la matriz extracelular del tejido conectivo.

Aunque el mesodermo controla el patrón de ramificación del epitelio ductal, las propiedades funcionales de los conductos mamarios son intrínsecas del componente epitelial, según se demostró en un experimento en ratones, en el cual se combinó ectodermo mamario con mesénquima de la glándula salival. Los conductos mamarios desarrollaron el patrón de ramificación característico del epitelio de las glándulas salivales; las células de los conductos mamarios produjeron **alfa lactalbúmina,** una de las proteínas de la leche.

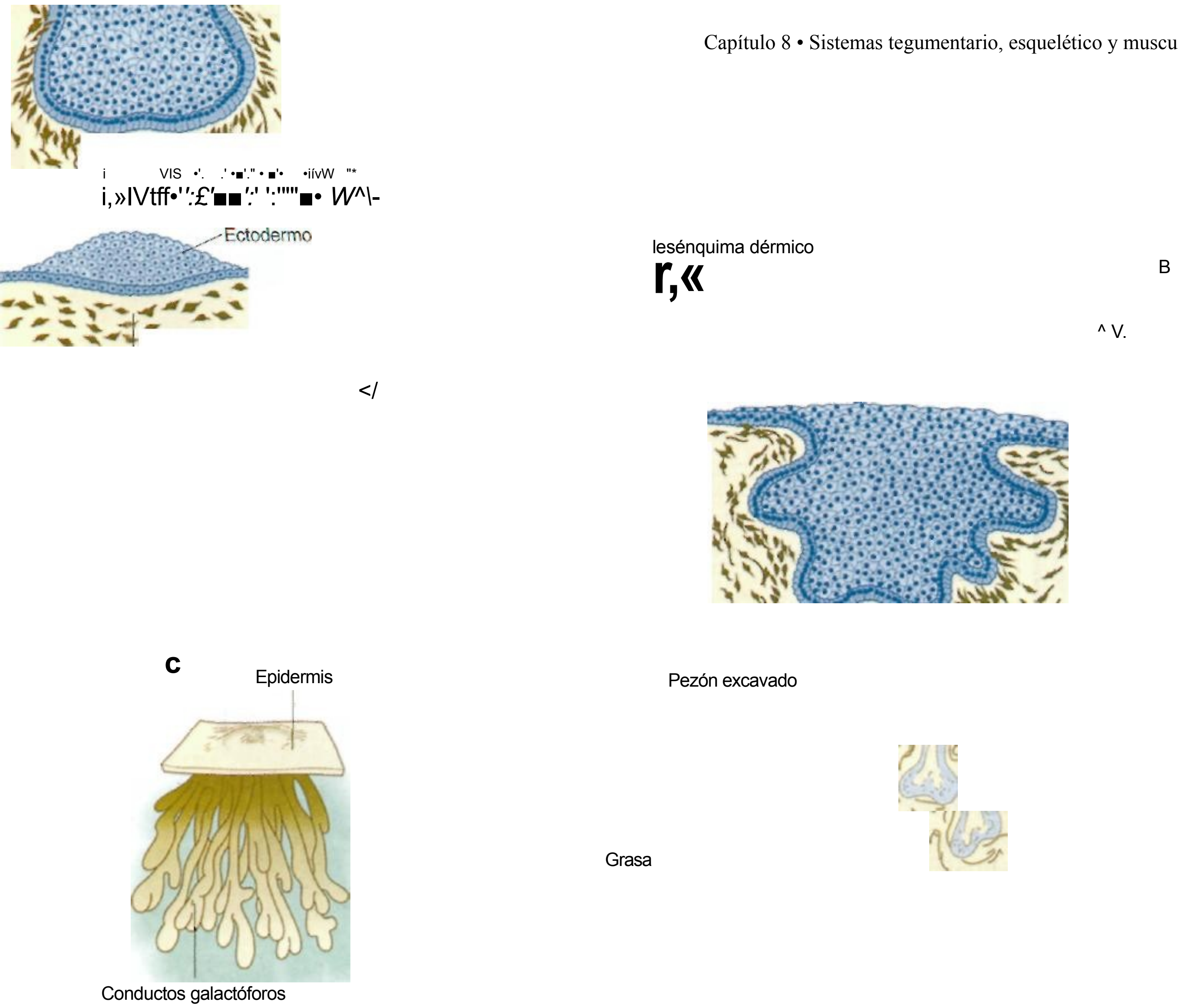


Figura 8-11 Etapas del desarrollo embrionario de la glándula mamaria en humanos. A. **6 semanas, B. 7 semanas, C. 10 semanas, D. 4 meses, E. 6.meses, F. 8 meses.**

En relación con su función y como estructura de característica sexual secundaria, las glándulas mamarias tienen una elevada capacidad de respuesta a los estímulos hormonales del medio. Esto se ha demostrado en experimentos con ratones. En contraste con la aparición continua de proyecciones descendentes de epitelio ductal que se observan en las hembras, los conductos mamarios de los ratones machos responden a la presencia de testosterona e involucionan con rapidez. Los conductos mamarios femeninos responden de manera similar si se exponen a testosterona. Estudios posteriores han demostrado que el efecto de la testosterona está mediado por el mesénquima mamario y no por acción directa sobre el epitelio ductal. Por el contrario, si se permite que los conductos mamarios de los machos se desarrollen en ausencia de testosterona, adquieren una morfología femenina.

El papel del mesodermo y de los **receptores** de **testosterona** queda bien ilustrado en los experimentos en ratones con el **síndrome de insensibilidad a los andrógenos,** una mutación genética. Este síndrome es la contraparte de una afección en los seres humanos que se llama **síndrome de feminización testicular,** en el cual los individuos con genotipo masculino carecen de receptores de testosterona y por tanto desarrollan fenotipo femenino, incluido el típico desarrollo mamario de mujer (figura 8-12 A) puesto que, sin receptores, el tejido no puede responder a la testosterona.

Los experimentos de recombinación *in vitro* en ratones con insensibilidad a los andrógenos han sido fundamentales para comprender el papel del mesodermo en la mediación de los efectos de la testosterona en el desarrollo de los conductos mamarios (figura 8-12 B). Si el ectodermo mamario de

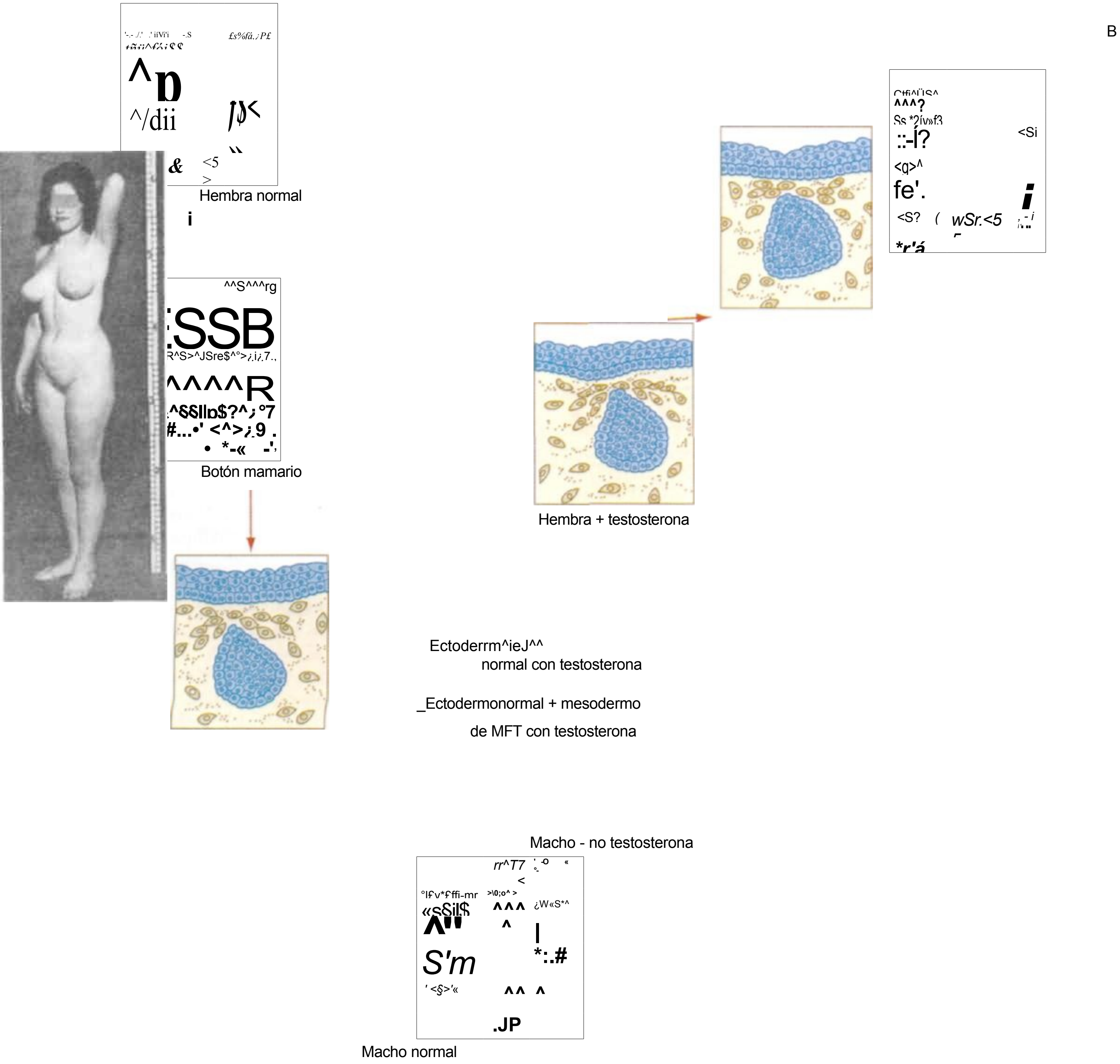

B
Hembra normal
Botón mamario
Hembra + testosterona
Ectoderrm^ieJ^^
normal con testosterona
_Ectodermonormal + mesodermo
de MFT con testosterona
Macho - no testosterona
Macho normal

Figura 8-12 A. Feminización testicular que muestra el fenotipo femenino de un individuo con amenorrea primaria. El examen de las gónadas después de la extirpación mostró túbulos testiculares inmaduros, B. Funciones de la especificidad genética y la testosterona en el desarrollo del tejido mamario del ratón. En el cultivo de tejido mamario femenino normal *(arriba centro),* la adición de testosterona hace que el tejido prospectivo de los conductos se desprenda e involucione como sucede en el desarrollo normal del macho. Por el contrario, en ausencia de testosterona, los primordios ductales del macho *(abajo centro)* adoptan una configuración femenina. En el mutante con feminización testicular *(MFT),* si el ectodermo mamario normal se cultiva con mesodermo mamario de MFT en presencia de testosterona, el epitelio de los conductos mamarios continúa desarrollándose *(abajo derecha).* Si el mesodermo mamario masculino normal se combina con ectodermo de MFT en presencia de testosterona, se produce el patrón normal de separación e involución normal del epitelio de los conductos mamarios *(arriba derecha),* lo que demuestra que el defecto genético se expresa en el mesodermo del MFT (A, tomado de Morris JM, Mahesh VB: *Am J Obstet Gynecol* 87:731, 1963. B, basado en estudios realizados por Kratochwil K: *J Embryol Exp Morphol* 25:141-153, 1971).

los mutantes se combina con mesodermo normal en presencia de testosterona, los conductos mamarios regresan; sin embargo, el ectodermo normal combinado con mesodermo del mutante continúa formando conductos mamarios normales a pesar de exponerse a niveles elevados de testosterona. Esto demuestra que el defecto genético en la feminización testicular se expresa en el mesodermo.

El desarrollo posnatal del tejido de la glándula mamaria femenina también es regulado por la acción hormonal. El sencillo sistema de conductos mamarios que se creó en el embrión permanece en este estado hasta que se expone a la acción hormonal del comienzo de la pubertad (figura 8-13 A). Los niveles crecientes de estrógenos circulantes y otros cambios hormonales menos evidentes estimulan la proliferación de los conductos mamarios y el aumento de la almohadilla de tejido adiposo que está situada por debajo de ellos (figura 8-13 B). El otro gran cambio en el ciclo del desarrollo del tejido mamario tiene lugar durante el embarazo, aun-

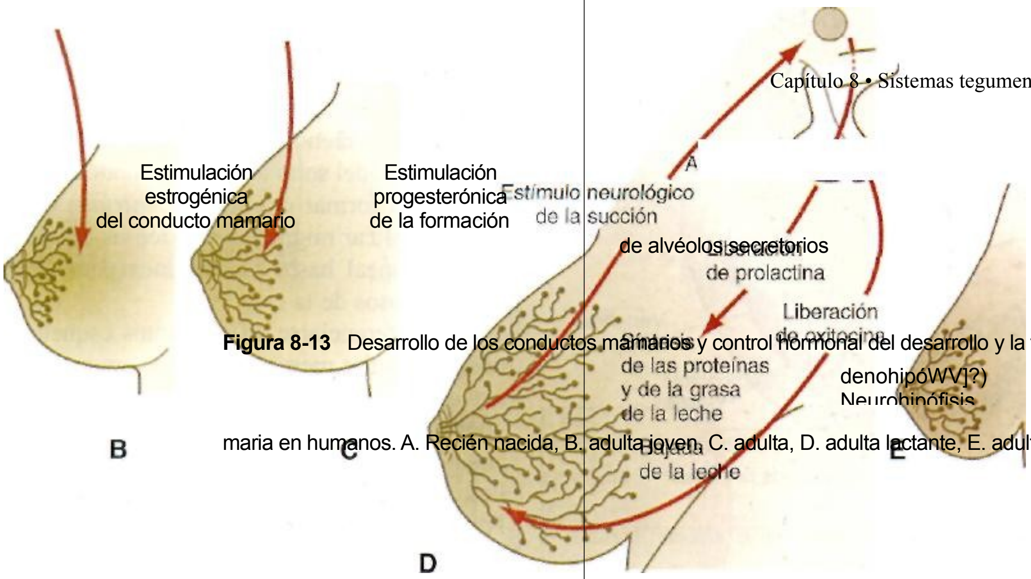

Hipotálamo
A
Estimulación estrogénica del conducto mamario
Estimulación progesterónica de la formación de alvéolos secretorios
Estímulo neurológico de la succión
Liberación de prolactina
Liberación de oxitocina
Bloqueo de la hormona inhibidora de la prolactina
Síntesis de las proteínas y de la grasa de la leche
Adenohipófisis
Neurohipófisis
Bajada de la leche
B
C
D
E

Figura 8-13 Desarrollo de los conductos mamarios y control hormonal del desarrollo y la función de la glándula mamaria en humanos. A. Recién nacida, B. adulta joven, C. adulta, D. adulta lactante, E. adulta después de la lactancia.

que pueden detectarse cambios cíclicos menores en cada período menstrual. Durante el embarazo, los niveles elevados de progesterona, junto con la prolactina y el lactógeno placentario, estimulan el desarrollo de los alvéolos secretorios en los extremos de las ramificaciones de los conductos (figura 8-13 C). Con el continuo desarrollo de los alvéolos, en las células epiteliales se acumula gran cantidad de organelos citoplásmicos, como el retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi, que están implicados en la síntesis y la secreción de las proteínas.

Durante la lactancia se producen interacciones recíprocas entre la glándula mamaria y el cerebro (éstas se resumen en la figura 8-13 D). Estimuladas por la secreción de prolactina de la adenohipófisis, las células alveolares sintetizan las proteínas de la leche **(caseína y alfalactalbúmina)** y lípidos. En una rápida respuesta al estímulo de la succión, la liberación de **oxitocina** por la neurohipófisis desencadena la eyección de la leche. La oxitocina causa la contracción de las **células mioepiteliales** que rodean a los alvéolos. La succión también inhibe la liberación del factor liberador de hormona luteinizante por el hipotálamo, lo que ocasiona la inhibición de la ovulación y provoca una forma natural de anticoncepción.

Cuando se suspende la lactancia, la reducción de la secreción de prolactina y los efectos inhibitorios de la leche no eyectada de los alvéolos mamarios conducen al cese de la producción de leche. Los alvéolos mamarios involucionan y el sistema de conductos de la glándula mamaria recupera su estado previo al embarazo (figura 8-13 E).

CORRELACIÓN CLÍNICA 8-1

Anomalías del desarrollo de la piel

Hay varios tipos de anomalías que afectan al sistema tegumentario. La **displasia ectodérmica** es un defecto de las capas germinales que puede alterar varios derivados ectodérmicos de acuerdo con del tipo de afección y su gravedad. Además de las anomalías de la epidermis misma, este síndrome puede incluir la ausencia o la anormalidad en el pelo y los dientes y estatura baja (causada por' hipoplasia de la adenohipófisis).

Hay otras afecciones relativamente raras incluidas entre los trastornos de queratinización que son de transmisión genética. La **ictiosis** se caracteriza por la descamación y el agrietamiento de la epidermis hiperqueratinizada. Alteraciones de las glándulas sudoríparas se asocian generalmente con esta afección. Un trastorno autosómico recesivo más grave es el **feto arlequín,** en el cual se forman estructuras epidérmicas como placas separadas por grietas profundas porque la piel no puede estirarse para cubrir el volumen creciente del cuerpo del feto. Los bebés que padecen este síndrome por lo general sólo sobreviven unas semanas.

Los **angiomas** de la piel (marcas de nacimiento) son malformaciones vasculares que se caracterizan por puntos rojos o violáceos localizados, cuyo tamaño puede ir desde pequeños puntos hasta formaciones de varios centímetros de diámetro. Los angiomas están formados por gran cantidad de plexos de vasos sanguíneos en la dermis y pueden hacer prominencia al elevar la piel o las mucosas.

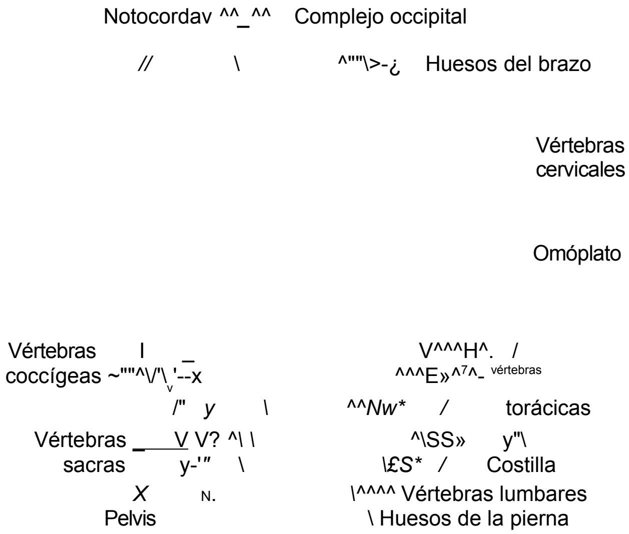


Figura 8-14 Primordios precartilaginosos en el embrión humano de 9 mm.

ESQUELETO

El tejido esquelético está presente en casi todas las regiones del cuerpo, y los elementos esqueléticos individuales son bastante diferentes entre sí en cuanto a su morfología y su arquitectura. No obstante, a pesar de esta diversidad, hay algunas características embriológicas comunes.

Todo el tejido esquelético se origina en células de morfología mesenquimatosa, pero el origen del mesénquima varía en las diferentes regiones del cuerpo. En el tronco el mesénquima a partir del cual se desarrolla el **esqueleto axial** segmentario (es decir, la columna vertebral, las costillas y el esternón), se origina de la porción esclerotómica de los somitas mesodérmicos, en tanto que el esqueleto apendicular (los huesos de las extremidades con sus respectivas cinturas) se deriva del mesénquima del mesodermo de la placa lateral (somato pleura).

El origen del esqueleto de la cabeza es más complejo. Algunos huesos del cráneo (por ejemplo, los que constituyen la bóveda y gran parte de la base craneal) son de origen meso-dérmico, pero los huesos de la cara y algunos de los que cubren el cerebro surgen del mesénquima derivado de la cresta neural ectodérmica.

Los elementos esqueléticos del cuerpo aparecen primero como moldes cartilaginosos de los huesos que después van a formarse (figura 8-14). En períodos específicos de la embriogénesis, el cartílago es remplazado por hueso mediante el proceso de **osificación endocondral.** En contraste, los huesos de la cara y el cráneo se forman mediante la osificación directa de las células del mesénquima sin que medie una etapa cartilaginosa intermedia **(formación intramembranosa de hueso).** Los detalles microscópicos de la formación intramembranosa y de la endocondral se estudian en los textos de histología y no se repetirán aquí.

Un elemento común a las células mesenquimatosas precursoras de los elementos esqueléticos es su migración o su desplazamiento relativo desde su lugar de origen hasta el área donde se formará el hueso. El desplazamiento puede ser relativamente menor, como en la acumulación de células del esclerotoma del somita que se dispone alrededor de la notocorda para formar el cuerpo *(centrum)* de una vértebra, o puede implicar migraciones extensas de células de la cresta neural craneal hasta sus destinos para formar los huesos membranosos de la cara.

Para diferenciarse en elementos esqueléticos determinados, las células mesenquimatosas precursoras a menudo tienen que interactuar con elementos de su ambiente inmediato -por lo general, el epitelio con su lámina basal asociada- o con componentes de la matriz extracelular vecina. Los detalles de la interacción varían de una región del cuerpo a otra. Por ejemplo, en la especificación del esqueleto de la extremidad, está implicada una interacción continua entre la **cresta apical ectodérmica** (capítulo 9) y el mesodermo subyacente de la yema de la extremidad. Una interacción inductiva entre el esclerotoma y la notocorda o el tubo neural inicia la esqueletogénesis de la columna vertebral. En la cabeza, las células presqueléticas de la cresta neural pueden recibir información de niveles que van desde el tubo neural mismo, de lugares situados a lo largo de su trayecto migratorio y hasta de la región de su destino final. Las interacciones inductivas entre regiones del cerebro y el mesénquima suprayacente inducen la formación de los huesos membranosos de la bóveda craneal.

Cualquiera que sea la fuente y el tipo de información ambiental que usan las células precursoras mesenquimatosas, una vez que llegan a su destino casi siempre experimentan una condensación local antes de que se produzcan los primeros signos de su diferenciación. Es característico que la fase de condensación de la formación del hueso se acompañe de un aumento de la regulación del N-CAM, una de las moléculas que median la adhesión de las células formadoras de hueso y favorece el establecimiento de la condensación previa al hueso.

Los tejidos esqueléticos se diferencian a partir de células mesenquimatosas pluripotenciales que tienen la capacidad de diferenciarse en tejido conectivo fibroso, adipocitos, células musculares, cartílago y hueso. Se sabe que hay factores de transcripción específicos que dirigen la diferenciación de las células mesenquimatosas tanto en adipocitos (células grasas) como en células musculares (pág. 178). Hace poco tiempo se demostró que el **Cbfal (factor 1 de fijación del núcleo)** -un factor de transcripción, que es un gen relacionado con el gen *pair rule* de la *Drosophila-,* controla la diferenciación de células mesenquimatosas en **osteoblastos** (células formadoras de hueso), pero la formación de cartílago es independiente de este gen. Los ratones portadores de imitantes homocigotos de cbfal forma modelos cartilaginosos de

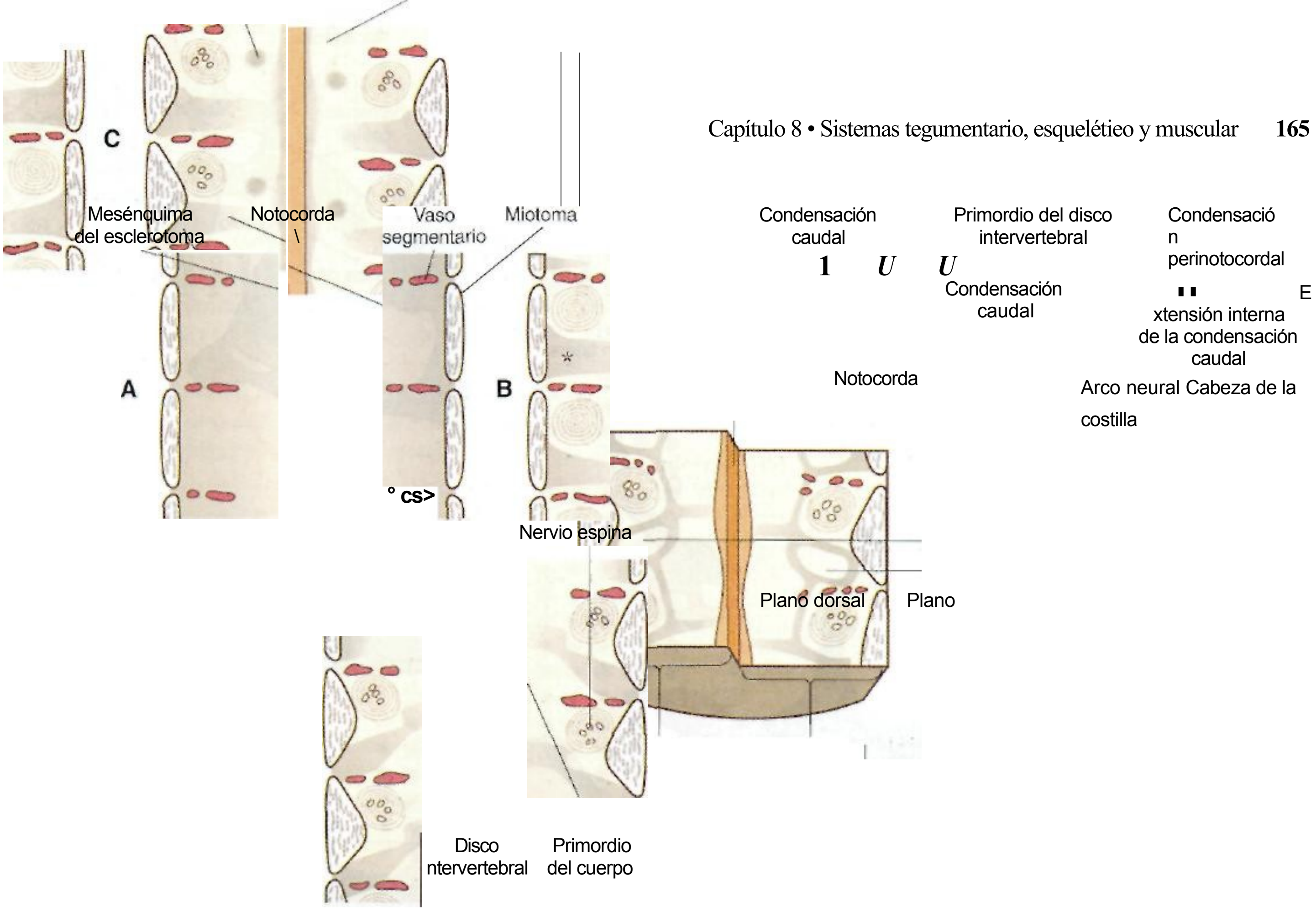

C
Mesénquima del esclerotoma
Notocorda
Vaso segmentario
Miotoma
A
B
*
° cs>
Nervio espina
Condensación caudal
Primordio del disco intervertebral
Condensació n perinotocordal
1 U U
Condensación caudal
E xtensión interna de la condensación caudal
Notocorda
Arco neural Cabeza de la costilla
Plano dorsal
Plano
Disco ntervertebral
Primordio del cuerpo

Figura 8-15 Cortes frontales a través de la columna vertebral en desarrollo. A. Etapa inicial, que muestra el mesénquima del esclerotoma con una densidad de células menor alrededor de la notocorda que a los lados. Los vasos segmentarios marcan la división entre los somitas adyacentes. B. Mesénquima lateral del esclerotoma que muestra una banda de mayor densidad *(asterisco)* en la mitad caudal. La densidad de las células alrededor de la notocorda sigue siendo baja. C. La banda transversal de alta densidad celular de la porción craneal del esclerotoma representa el primordio del disco intervertebral. Aunque una capa fina de células densamente agrupadas rodea a la notocorda, la zona del primordio del centro de la vértebra es una zona triangular de células de laxamente agrupadas. El primordio condensado del arco neural y de la apófisis transversa se extiende en diagonal desde la región caudal del disco intervertebral hasta la zona caudal del borde lateral del esclerotoma. D. Todos los componentes descritos en C están mejor definidos. El cuerpo se origina en el mesénquima que se extiende de forma continua desde la mitad caudal de una somita hasta la mitad craneal de la siguiente (obsérvese la posición de los vasos intersegmentarios). El nervio espinal pasa a través de la mitad craneal del esclerotoma. E. El lado izquierdo muestra un plano dorsal a través de la vértebra en desarrollo; puede verse el arco neural. El lado derecho muestra un plano más ventral, en el cual la cabeza de la costilla se articula con el centro por debajo del nivel del arco neural y de la apófisis transversa (basado en los estudios de Verbout AJ: *Adv Anat Embryol Cell Biol* 90:1-122, 1985).

los huesos endocondrales, pero estos huesos jamás se osifican; en cambio, experimentan cierto grado de calcificación pero permanecen como cartílago calcificado. Los huesos intramembranosos de la cabeza y la cara no se forman en estos ratones. Las **proteínas morfogenéticas óseas (BMP),** en especial las BMP-2, BMP-4 y BMP-7, están implicadas en la formación de hueso embrionario. Las BMP actúan en varias etapas de la formación del hueso, pero algunos datos sugieren que su función inicial es estimular la expresión del Cbíál. La morfogénesis individual de los elementos esqueléticos suele estar bajo grupos complejos de control que van desde patrones de expresión de genes *Hox* en la etapa de somita, hasta interacciones inductivas entre los epitelios y las células mesenquimatosas precursoras y hasta influencias mecánicas que pueden actuar en cualquier momento desde las primeras etapas de la morfogénesis hasta las más avanzadas de la vida posnatal.

Esqueleto axial

Columna vertebral y costillas

Las primeras etapas del desarrollo del esqueleto axial se describieron en el capítulo 5. Sin embargo, la formación del esqueleto axial es más compleja que la simple subdivisión del mesodermo paraxial en somitas y el desplazamiento en dirección medial de las células del esclerotoma para formar los primordios vertebrales. Cada vértebra tiene una morfología compleja que le es única y es especificada por controles

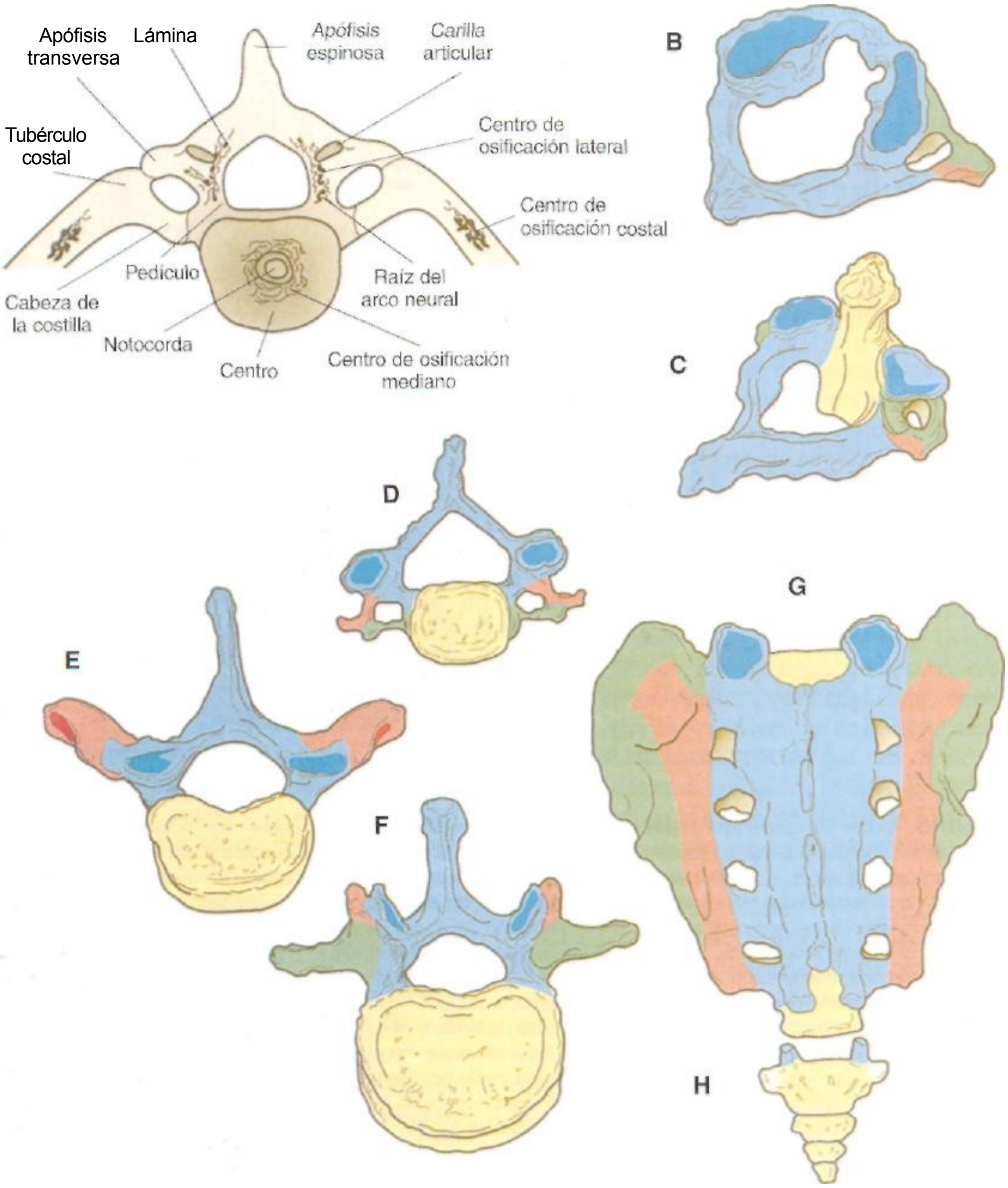

Apófisis transversa
Lámina
Apófisis espinosa
Carilla articular
Tubérculo costal
Centro de osificación lateral
Centro de osificación costal
Pedículo
Raíz del arco neural
Cabeza de la costilla
Notocorda
Centro
Centro de osificación mediano
B
C
D
E
F
G
H

Figura 8-16 A. Estructura de una vértebra torácica, B a H. tipos específicos de vértebras en las cuales las estructuras homologas se muestran con el mismo sombreado, B. atlas con axis en su posición normal por debajo, C. axis, D. vértebra cervical, E. vértebra torácica, F. vértebra lumbar, G. sacro, H. cóccix.

que actúan a varios niveles y durante varios períodos del desarrollo.

De acuerdo con la visión tradicional del desarrollo vertebral (figura 5-19), los esclerotomas se dividen en mitades craneales y caudales, y la mitad caudal más densa celularmente de un esclerotoma se une a la mitad craneal mas laxa celularmente de la siguiente para formar el cuerpo de la vértebra. Investigaciones morfológicas recientes sugieren que el desarrollo vertebral es más complejo que el propuesto por este modelo, según se indica el esquema ilustrado en la figura 8-15.

La Columna vertebral se divide en varias regiones (figura 8-14), a saber: **1)** una **región occipital,** que se incorpora a la estructura ósea de la base del cráneo, 2) una **región cervical,** que incluye el **atlas y** el **axis,** vértebras muy especializadas que unen la columna vertebral con el cráneo; 3) la **región torácica,** en la cual se originan las costillas verdaderas, 4) la **región lumbar, 5)** la **región sacra,** en la cual las vértebras se

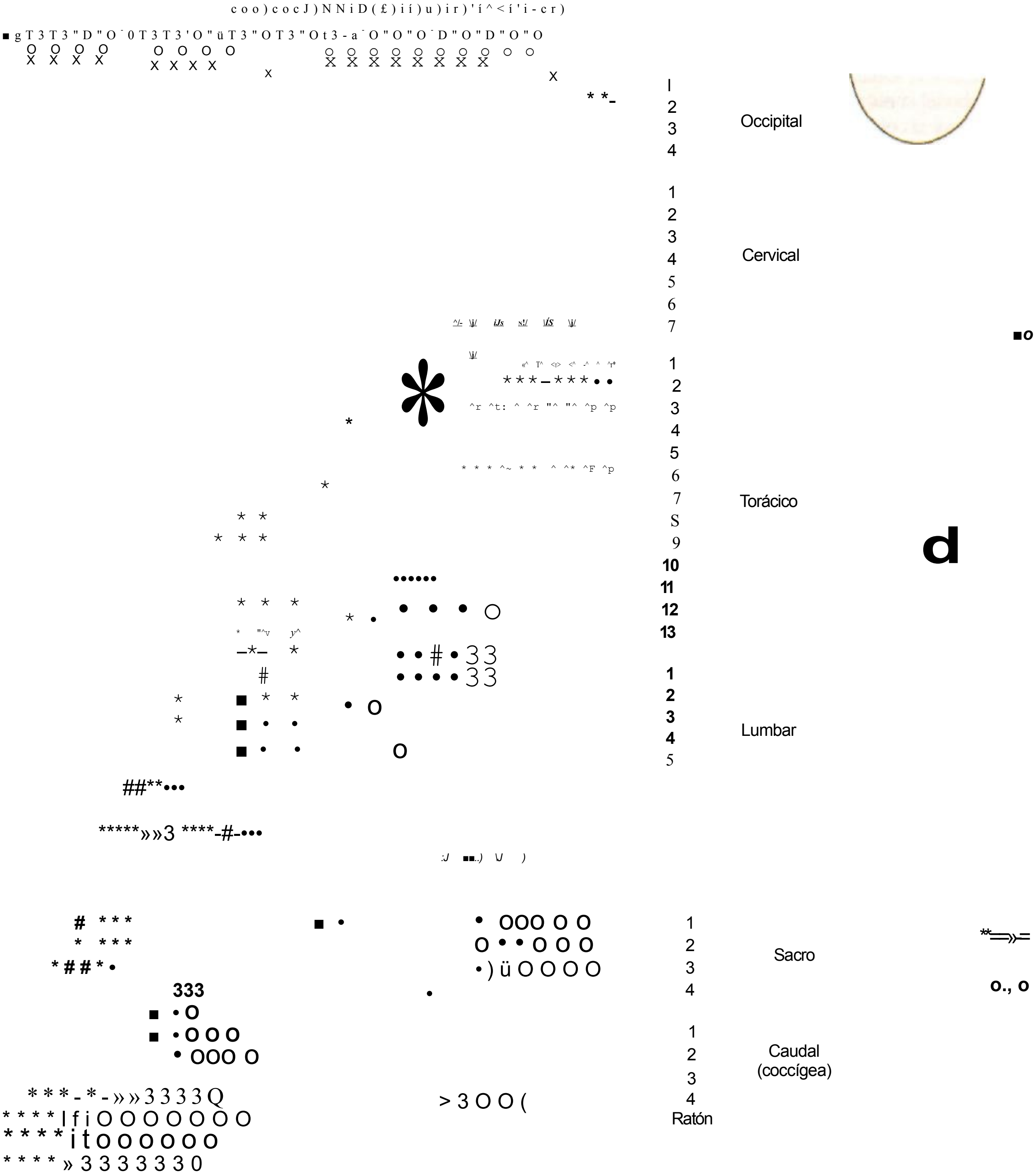
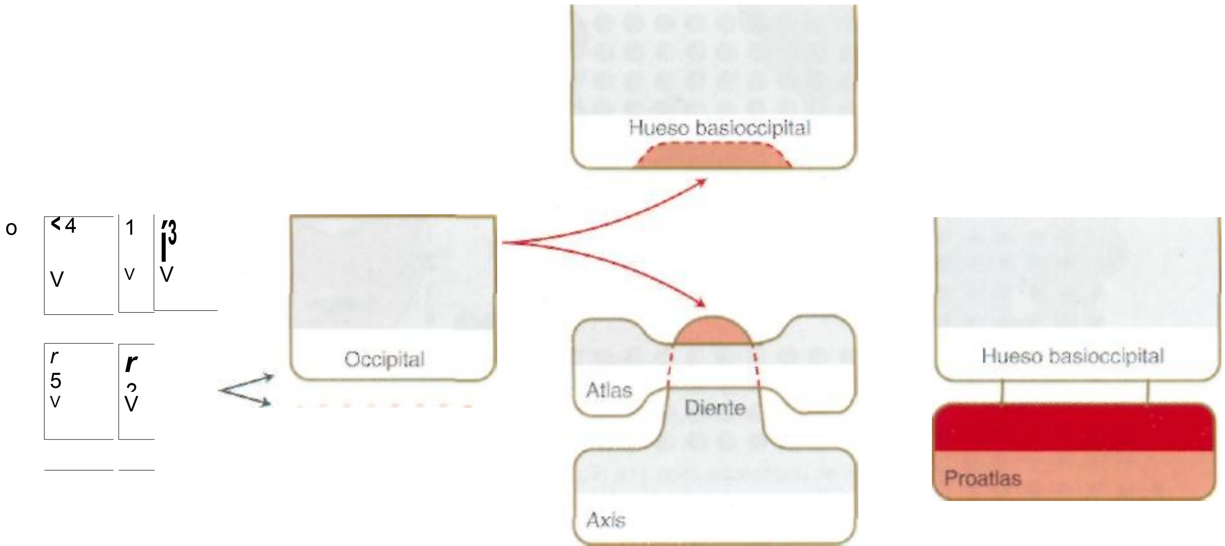

1
2
3
4
Occipital
1
2
3
4
5
6
7
Cervical
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
Torácico
1
2
3
4
5
Lumbar
1
2
3
4
Sacro
1
2
3
4
Caudal (coccígea)
Ratón

Figura 8-17 Expresión de los genes *Hox* en relación con el desarrollo de la columna vertebral del ratón. Observe que la columna vertebral del ratón *(izquierda)* tiene una vértebra lumbar y una torácica más que la de los seres humanos. Los asteriscos indican el nivel en el cual hay una expresión definida del gen *Hox* indicado en la parte superior de la columna. Los círculos representan el borde caudal donde la expresión se desvanece (basado en estudios de Kessel M, Balling R, Gruss P: *Cell* 61:301 -308, 1990).

fusionan en un solo hueso **sacro, y 6)** la **región caudal,** que representa la cola en la mayoría de los mamíferos y el rudimentario **cóccix** en los seres humanos. Una vértebra típica surge de la fusión de varios primordios cartilaginosos. El cuerpo, que se deriva de las porciones ventromediales del esclerotoma de los pares de somitas (figura 5-18), rodea a la notocorda y sirve de suelo óseo para la médula espinal (figura 8-16). Los **arcos neurales** -que se originan en las células esclerotomales laterales- se fusionan a ambos lados con el cuerpo y, junto con los otros arcos neurales, forman un techo protector de la médula espinal. El cierre incompleto del techo óseo da lugar a una anomalía llamada **espina bífida oculta** (figura 10-40). La **apófisis costal** forma las costillas verdaderas a la altura de las vértebras torácicas. En otros niveles de la columna vertebral los procesos costales se incorporan a las vértebras propiamente dichas.

El desarrollo de cada vértebra comienza con la inducción mediada por el *sonic hedgehog* (shh) realizada por la noto-corda sobre el somita inicial para formar el esclerotoma. Bajo la influencia continua del shh, la porción medioventral del somita formará el cuerpo de la vértebra. La formación de su parte dorsal (el arco neural) la determina un grupo diferente de control del desarrollo. La inducción inicial de la placa del techo del tubo neural redunda en la expresión del Pax-9 y del gen *Msx-2* que contiene un homeobox, el cual guiará a las células del esclerotoma lateral para que formen el arco neural.

Las características regionales fundamentales de las vértebras se especifican de acuerdo con las acciones de combinaciones puntuales de genes que contienen homeobox (figura 8-17). La expresión de los genes *Hox* comienza con la aparición del mesodermo presomítico y para la mayoría de los genes persiste hasta que empieza la condrificación en los primordios vertebrales. La formación del patrón segmentado normal a lo largo del eje craneocaudal de la columna vertebral puede asegurarse por el hecho de que la mayoría de las vértebras son especificadas por una combinación única de genes *Hox.* Por ejemplo, en el ratón el atlas (C-l) se caracteriza por la expresión de *Hoxa-l, Hoxa-3, Hoxb-I y Hoxd-4.* El axis (C-2) es especificado por estos cuatro genes más *Hoxa-4* y *Hoxb-4.* El **ácido retinoico** (vitamina A) puede causar desplazamientos del nivel craneal o caudal de la organización segmentaria global de las vértebras si se aplica en períodos determinados del desarrollo. Por ejemplo, si se administra en las primeras etapas, el ácido retinoico produce un desplazamiento del nivel craneal (la última vertebra cervical se transforma en la primera torácica); si se administra más adelante causa un desplazamiento del nivel caudal (las vértebras torácicas se extienden hasta los niveles de las dos primeras vertebras lumbares). Estos desplazamientos de nivel se llaman **transformaciones homeóticas** y son características de la amplia familia de los mutantes homeóticos descritos en el capítulo 5. Cerca del 5% de los seres humanos presentan variaciones menores en el número o las proporciones de las vértebras. El **síndrome de Klippel-Feil,** en ocasiones llamado *brevicollis,* se caracteriza por un cuello corto con una reducción del número de vértebras cervicales, una línea baja de implantación del pelo y otras anomalías. Es probable que estas variaciones en la organización vertebral



Esbozo de

proatlas

'

^

r*

C2

s

So

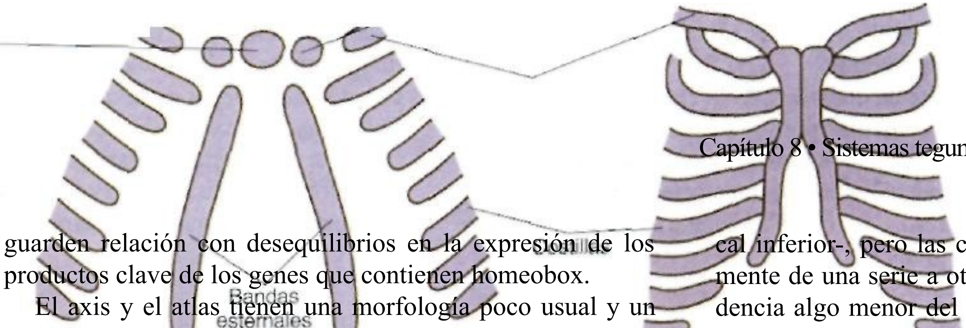
Pr

Vé

Vértebras transformadas en ratones transgénicos

Figura 8-18 Formación del atlas y el axis en ratones normales y en transgénicos. En el desarrollo normal, las células de un esbozo de proatlas contribuyen a la formación del hueso basioccipital y el diente del atlas. El atlas normal forma un arco

anterior (una estructura transitoria en otras vértebras) en lugar del cuerpo. Las células que normalmente formarían el centro en el nivel del atlas en vez de ello se fusionan con el axis para formar el diente del axis. En ratones que contienen el transgen *Hoxa-7* (A7), se forma un proatlas, y el atlas y el axis tienen la forma de vértebras típicas *(columna derecha)* (basado en estudios de Kessel M, Balling R, Gruss P: *Cell* 61:301 -308, 1990).



guarden relación con desequilibrios en la expresión de los productos clave de los genes que contienen homeobox.

El axis y el atlas tienen una morfología poco usual y un origen característico (figura 8-18). El cuerpo del atlas es deficiente, pero el área del cuerpo es atravesado por la **apófisis odontoides** del axis. Ésta última consta de tres cuerpos fusionados que se presume son equivalentes: 1) la mitad de un segmento del cuerpo de un hueso transicional (el **proatlas)** que no se encuentra en los seres humanos, 2) el cuerpo que debería haber pertenecido al atlas, y 3) el centro normal del axis. Esta distribución permite una mayor rotación de la cabeza sobre la columna cervical. Cuando se introdujo un transgen *Hoxct-7* de expresión ubicua en la línea germinal del ratón, la parte craneal de la columna vertebral se posteriorizó. La base del hueso occipital se transformó en una vértebra occipital (el proatlas) y el atlas se combinó con su cuerpo, de lo cual resultó un axis desprovisto de apófisis odontoides.

Las costillas se originan de zonas de células mesenquimatosas condensadas lateralmente al centro (figura 8-16). Cuando comienza la osificación de las vértebras, las costillas se separan de ellas. Las **costillas accesorias** son frecuentes -en especial en los niveles lumbar superior y cervical inferior-, pero las cifras de su incidencia varían ampliamente de una serie a otra. Un cálculo realista sería una incidencia algo menor del 1%. Ésta y otras anomalías comunes **(costillas bifurcadas** o **fusionadas)** suelen ser asintomáticas y por lo general sólo se detectan en los exámenes de rayos X. Es probable que sean el resultado de la expresión equivocada de genes *Hox* específicos.

El **esternón** surge como un par de bandas cartilaginosas que convergen hacia la línea media ventral conforme la pared ventral del cuerpo se va formando (figura 8-19). Después de que las bandas esternales primordiales convergen, demuestran su verdadera naturaleza segmentaria al subdividirse de forma secundaria en elementos craneocaudales. Esta segmentación secundaria sigue un curso morfológico y molecular que inicialmente se asemeja bastante a la formación de las articulaciones sinoviales (pág. 202). Muchas de estas divisiones terminan fusionándose conforme se osifican para formar el cuerpo impar del esternón. Varias de las anomalías más frecuentes del esternón (como la **apófisis xifoides dividida)** se entienden con facilidad a partir de su desarrollo embriológico. Las malformaciones de la apófisis xifoides se ven en ratones mutantes para genes *Hoxc-4* y

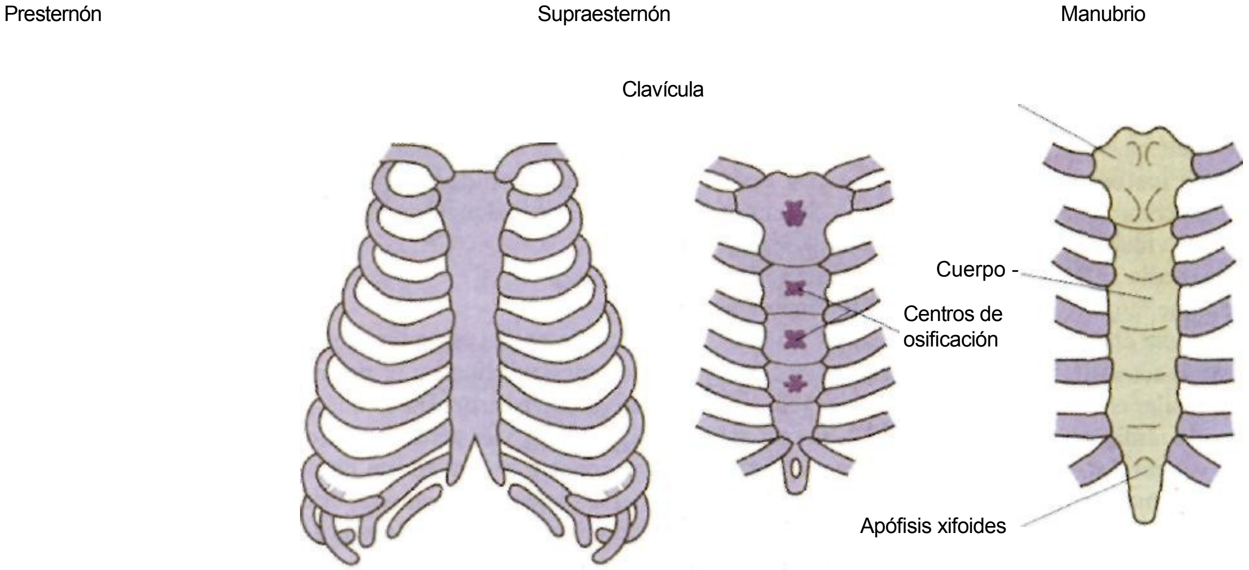


Figura 8-19 Etapas sucesivas del desarrollo del esternón y la clavícula.

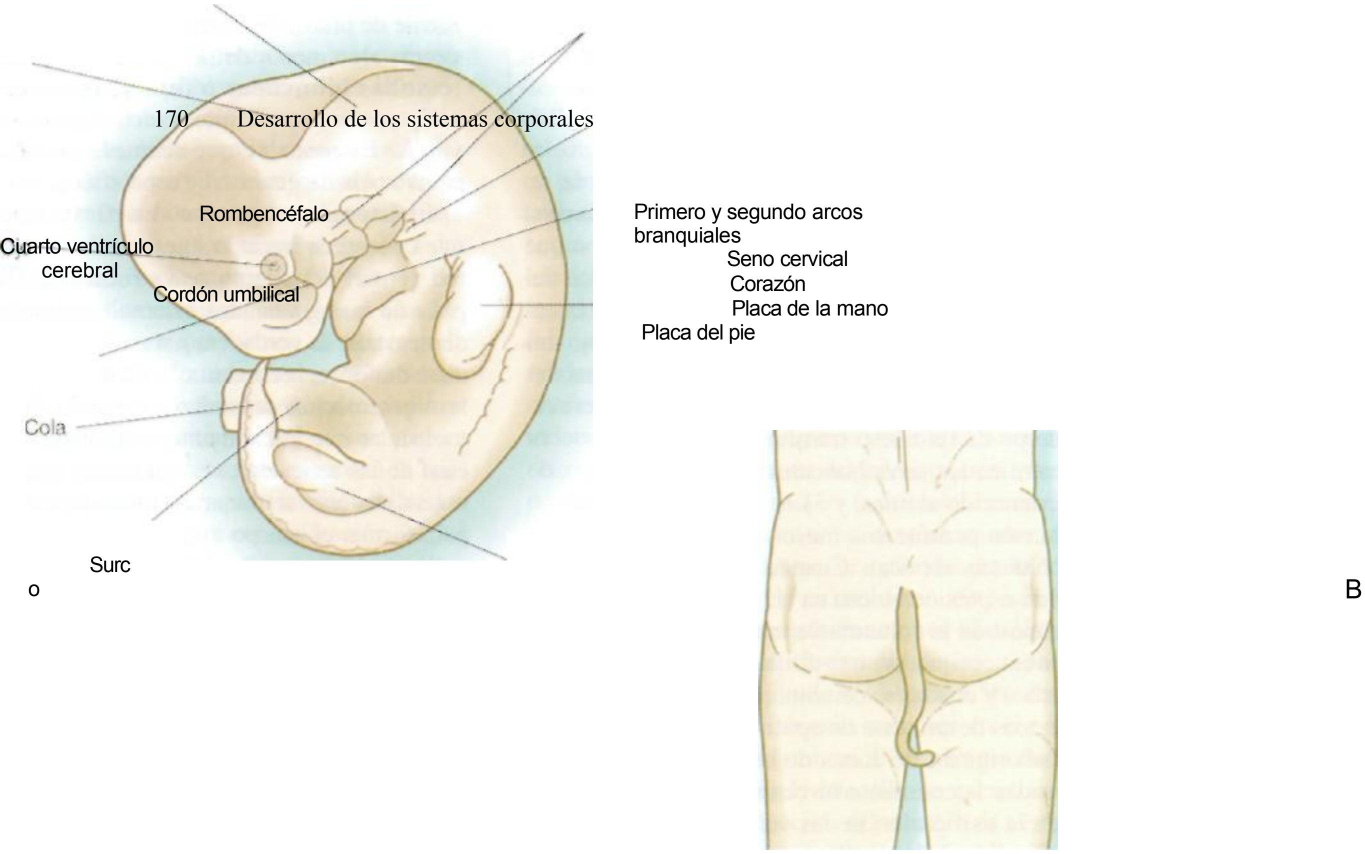


Figura 8-20 A. Representación de un embrión humano al final de las **6 semanas,** que muestra la cola prominente. Por lo común la cola se retrae, B. representación de una cola persistente (de 23 cm de longitud) en un **niño de 12 años** (B, modificado de Patten BM: *Human embryology,* 3a. ed., Nueva York, 1968, McGraw-Hill).

Hoxa-5, en tanto que los ratones mutantes para el *Hoxb-4* tienen el esternón dividido.

En ocasiones se ha considerado la **clavícula** como parte del esqueleto apendicular porque conecta el esternón con el húmero. La clavícula es uno de los primeros huesos del cuerpo en osificarse; hacia la octava semana el proceso está bastante avanzado. Estudios recientes en ratones heterocigotos para el gen *Cbfal* han revelado no sólo la naturaleza de la clavícula, sino además un síndrome no muy bien comprendido en los seres humanos. Estos heterocigotos muestran hipoplasia de la clavícula, retraso de la osificación de los huesos membranosos (como el cráneo) y fontanelas craneales anterior y posterior abiertas. La **displasia cleidocraneal** en los seres humanos muestra todos estos componentes, así como dientes supernumerarios. Si no hay clavículas, los individuos afectados pueden juntar sus hombros en la línea media anterior. Los hallazgos en estos mutantes sugieren que la clavícula es un hueso de membrana y que podría ser una clase única de hueso, ya que no puede considerarse *ni como* un hueso axial verdadero *ni* como un hueso apendicular en el sentido usual de la palabra.

Otro desarrollo tardío es la desaparición de la notocorda de los cuerpos vertebrales. Entre las vértebras, la notocorda se dispone en el primordio mesenquimatoso condensado de los discos intervertebrales. En el adulto la notocorda persiste como el **núcleo pulposo** que constituye el núcleo blando del disco. El **disco intervertebral** consta de capas de fibrocartílago que se diferencian de las células mesodérmicas derivadas del esclerotoma. El *Pax-1* se expresa de forma continua durante el desarrollo de los discos intervertebrales. En un ratón mutante, el *ondulated,* la expresión del *Pax-1* es deficiente, y como consecuencia los cuerpos vertebrales se fusionaron. Al parecer la expresión del *Pax-1* y la formación posterior de los discos intervertebrales son mecanismos importantes para mantener el carácter segmentario individual de la columna vertebral.

El extremo caudal del esqueleto axial está representado por un apéndice bien definido parecido a una cola durante la mayor parte del segundo mes (figura 8-20 A). Durante el tercero, la cola generalmente se acorta, en gran parte por muerte celular y crecimiento diferencial, para persistir como el cóccix; sin embargo, en raras ocasiones puede persistir en los recién nacidos como una cola bien desarrollada.

Cráneo

El cráneo es una estructura compleja que consta de dos subdivisiones principales: el **neurocráneo,** que rodea al cerebro, y el **viscerocráneo,** que rodea a la cavidad oral, la faringe y las vías aéreas superiores. Cada una de estas subdivisiones a su vez consta de dos componentes: uno en el cual los huesos individuales están representados al comienzo por modelos cartilaginosos que más adelante son remplazados por hueso mediante la osificación endocondral, y otro en el cual el hueso surge directamente por osificación del mesénquima.

La base filogenética y ontogenética del cráneo está representada por el **condrocraneo,** que forma la base cartilaginosa del neurocráneo (figura 8-21 A). El patrón fundamental del condrocraneo se ha preservado de forma notable durante la filogenia. Al comienzo está representado por varios juegos de cartílagos pares. Un grupo (los cartílagos paracordales, hipofisiarios, y las trabéculas del cráneo) guarda una estrecha relación con las estructuras de la línea media. En dirección caudal a los cartílagos paracordales se encuentran los cuatro **esclerotomas occipitales.** Junto con los cartílagos paracordales, los esclerotomas occipitales (que son homólogos de los precursores de las vértebras) se fusionan para dar lugar a la base del hueso occipital. En situación más lateral, el condrocraneo está representado por pares de cartílagos que están asociados con los primordios epiteliales de los órganos de los sentidos (órgano olfatorio, ojos y órgano auditivo).

Los elementos primordiales individuales del condrocraneo experimentan varios patrones de crecimiento y fusión pa-

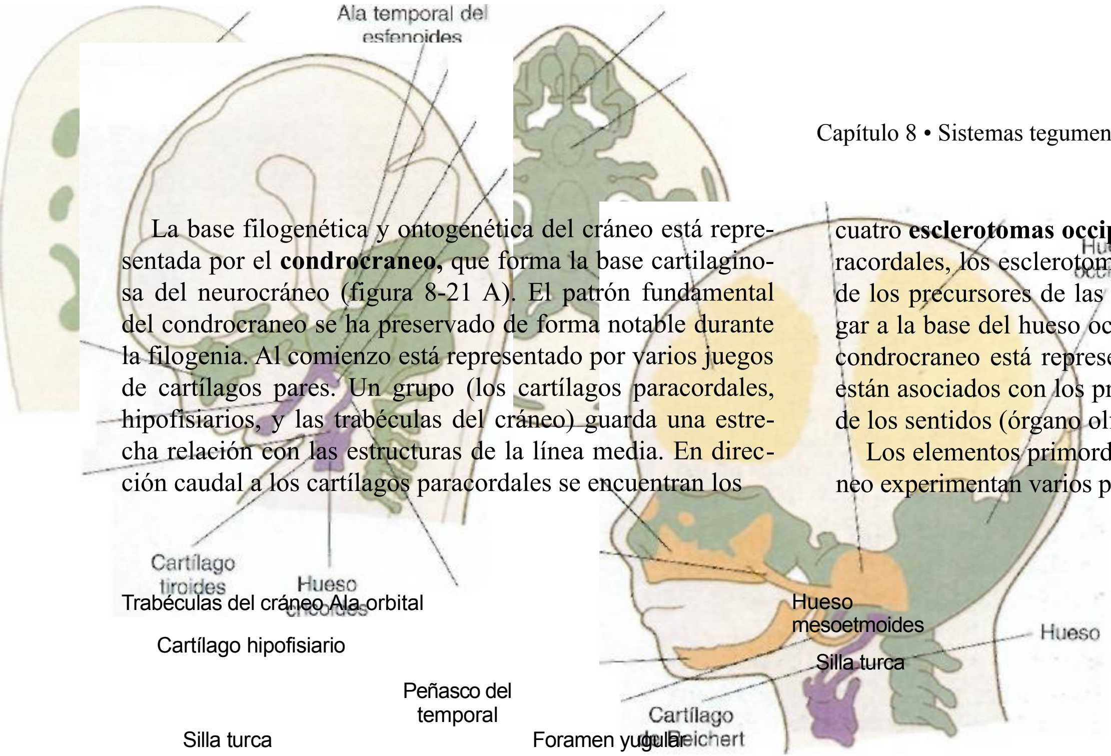

Ala temporal del esfenoides
Hueso occipital
Cartílago tiroides
Hueso hioides
Hueso
Cartílago de Reichert
Trabéculas del cráneo
Ala orbital
Hueso mesoetmoides
Cartílago hipofisiario
Silla turca
Peñasco del temporal
Silla turca
Foramen yugular
Ala del temporal
B
Cartílago paracordal
Cartílago periótico
Notocorda
Cápsula ótica
Esclerotomas occipitales
Hueso basioccipital
Cápsula nasal
Peñasco del temporal
Neurocráneo cartilaginoso *f*
Viscerocráneo cartilaginoso
Cápsula ótica
Yunque
Viscerocráneo membranoso
Cartílago de Meckel
Martillo
Neurocráneo membranoso
Cartílago de Reichert
Parte escamosa del temporal
Hueso frontal
Hueso parietal
Parte interparietal del hueso occipital
Maxilar superior
Hueso hioides
Arco cigomático
hioides
Mandíbula
Anillo timpánico

Figura 8-21 Orígenes y desarrollo de los principales huesos del cráneo. A. Elementos esqueléticos básicos de un embrión humano de 6 semanas vistos desde arriba, B. condrocraneo de un embrión humano de 8 semanas visto desde arriba, C. vista lateral del embrión representado en B, D. cráneo de un embrión humano de 3 meses (modificado de Carlson B: *Patten's foundations of embryology,* 6a. ed., Nueva York, 1996, McGraw-Hill).

ra formar los huesos estructuralmente complejos de la base del cráneo (los huesos occipital, esfenoides y temporal, así como gran parte del soporte óseo de la cavidad nasal) (figura 8-21 B). Además, algunos de estos huesos (por ejemplo, el occipital y el temporal) incorporan elementos membranosos durante su desarrollo, de manera que en su forma final son estructuras compuestas (figura 8-21 D). Otros componentes del neurocráneo, como los huesos parietales y el frontal, son exclusivamente membranosos (cuadro 8-2).

Prácticamente todos los huesos del neurocráneo son el producto de una influencia inductiva de una estructura epitelial sobre el mesénquima vecino. Estas interacciones suelen estar mediadas por factores de crecimiento y la matriz extracelular. Los estudios inmunocitoquímicos han demos-

Cuadro 8-2 Orígenes embriológicos de los huesos del cráneo

NEUROCRÁNEO

Condrocráneo
- Occipital
- Esfenoides
- Etmoides
- Partes petrosa y mastoidea del temporal Neurocráneo membranoso
- Parte interparietal del occipital
- Parietal
- Frontal
- Parte escamosa del temporal

VISCEROCRÁNEO Primer arco branquial

Viscerocráneo cartilaginoso Cartílago de Meckel Martillo
- Yunque

Viscerocráneo membranoso Apófisis maxilar
(superficial)
- Parte escamosa del temporal
- Apófisis cigomática
- Maxilar
- Premaxilar
- ¿Nasal?
- ¿Lacrimal? Apófisis maxilar (profunda)
- Palatino
- Vómer
- Lámina pterigoidea Apófisis

mandibular
- Mandíbula
- Anillo timpánico

Segundo arco branquial

Viscerocráneo cartilaginoso Cartílago de
Reichert Estribo Apófisis estiloides

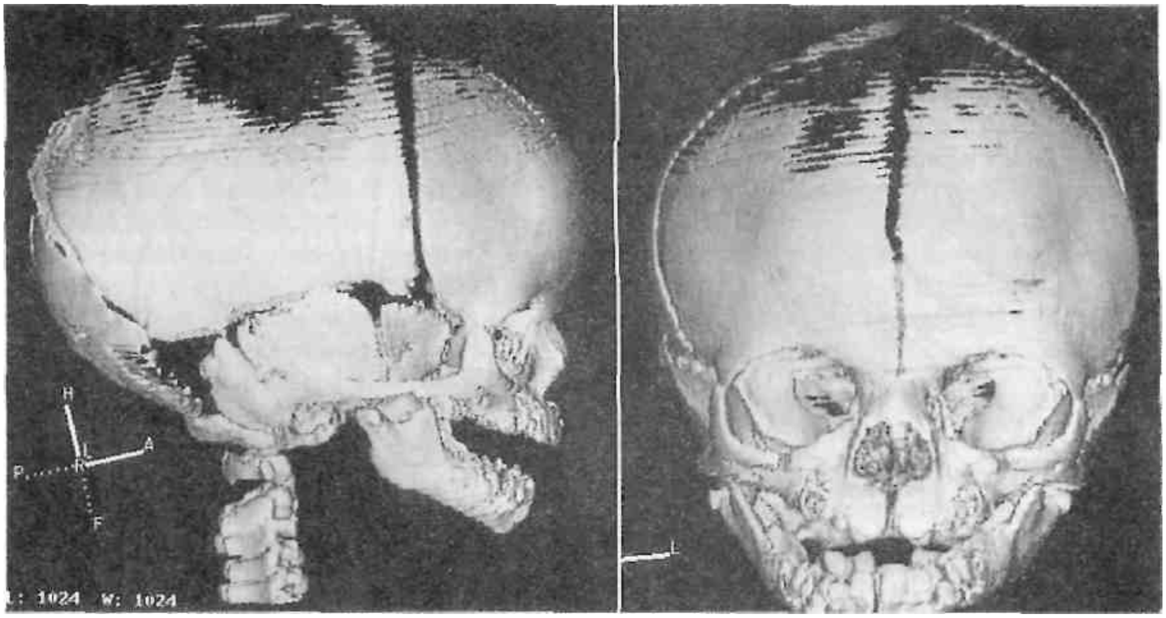


Figura 8-22 Imágenes de una TC de alta resolución de cráneo de un feto de 34 semanas y media. A. vista lateral, B. vista frontal. La fisura en la línea media del área frontal es la sutura metópica, que normalmente se cierra después del nacimiento. El área negra irregular superior es la fontanela anterior, uno de los "puntos blandos" de la cabeza del recién nacido. En estas imágenes la anatomía del esqueleto se reconstruyó a partir de algoritmos bidimensionaies seguidos por reconstrucciones tridimensionales (cortesía R.A. Levy, H. Maher, y A.R. Burdi, Ann Arbor, Michigan).

trado la aparición transitoria de **colágeno de tipo II** (el principal tipo de colágeno del cartílago) en los lugares y en los momentos durante los cuales se presentan las interacciones que conducen a la formación del condrocráneo. Además del colágeno de tipo II, se acumula un **proteoglicano específico de cartílago** en las áreas de inducción de los elementos condrocraneales. Hay pruebas fehacientes de que elementos epiteliales de la cabeza no sólo inducen el esqueleto, sino que también controlan su morfogénesis. Esto contrasta con el control morfogenético del esqueleto apendicular, que está determinado por el mesodermo y no por el ectodermo de la yema de la extremidad.

Los elementos del neurocráneo membranoso (los huesos pares parietales y frontales y la parte interparietal del occipital) surgen como cúmulos planos, similares a placas, de espículas óseas (trabéculas) del mesénquima que ha sido inducido por partes específicas del cerebro en desarrollo. Estos huesos permanecen como estructuras separadas durante

CORRELACIÓN CLÍNICA 8-2

Alteraciones secundarias a las deformidades del cráneo

Diversas alteraciones se reconocen mediante las deformidades macroscópicas del cráneo. Aunque muchas de ellas son malformaciones congénitas verdaderas, otras pertenecen a la categoría de deformidades que pueden atribuirse a compresiones mecánicas sufridas durante la vida intrauterina o el parto. Algunas malformaciones del cráneo son secundarias a trastornos del desarrollo del cerebro. En esta categoría se encuentran afecciones como la **acrania y** la **anencefalia** (figura 7-4), que' se asocian con graves malformaciones del cerebro; la **microcefalia** (figura 8-9), en la cual el tamaño de la bóveda craneal da lugar a un cerebro muy pequeño, y la **hidrocefalia** (figura 10-36), una bóveda craneal muy grande que representa la respuesta del esqueleto de la cabeza a una acumulación excesiva de líquido cefalorraquídeo.

Un grupo de malformaciones craneales denominadas **craneosinostosis** son debidas al cierre prematuro de algunas suturas entre los principales huesos membranosos del neurocráneo. La craneosinostosis es una característica de más de cien síndromes genéticos humanos y se observa en uno de cada tres mil nacidos vivos. La variante de Boston, uno de estos síndromes, es la expresión dominante de la función mutante del gen *Msx-2* que contiene un homeobox expresado tanto en el tejido mesenquimatoso de las suturas iniciales como en el tejido neural subyacente. No se sabe con exactitud cómo esta mutación se traduce en el cierre prematuro de las suturas. El cierre prematuro de la **sutura sagital** que está entre los dos parietales produce un cráneo largo, en forma de quilla, que se denomina **escafocefalia** (figura 8-23). La

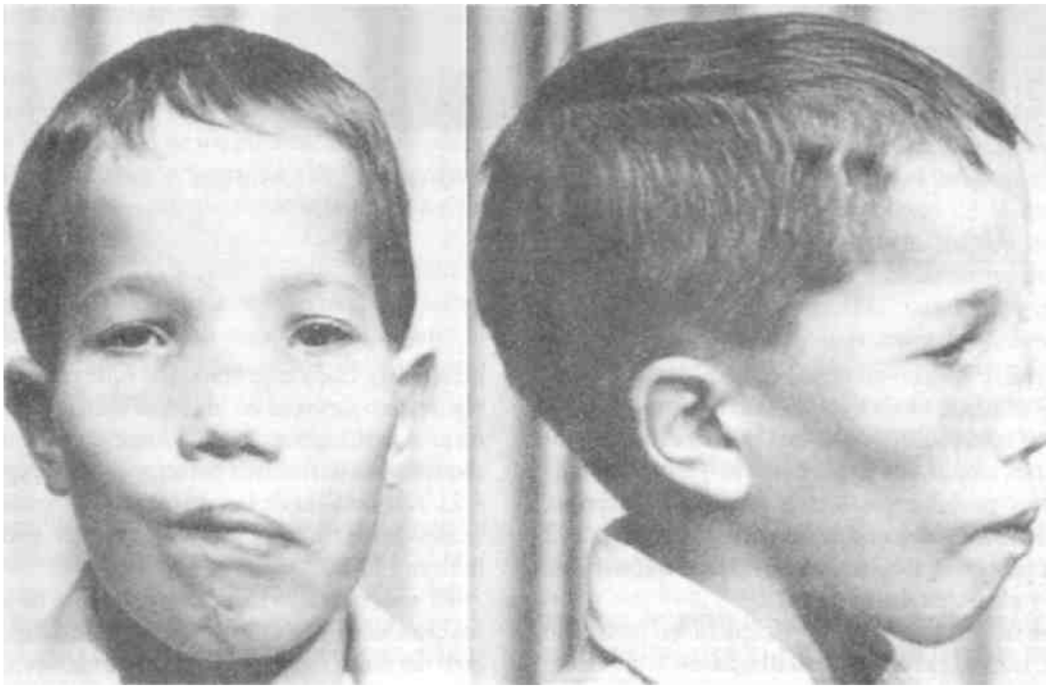


Figura 8-23 Vistas frontal y lateral de un niño con un cráneo escafocefálico estrecho y alargado. Observe la frente elevada y el puente de la nariz plano. Este paciente tenía una parálisis facial asociada y sordera mixta (tomado de Goodman R, Gorlin R: *Atlas ofthe face in genetic disorders,* San Luis, 1977, Mosby).

Continúa

CORRELACIÓN CLÍNICA 8-2

Alteraciones secundarias a las deformidades del cráneo *(continuación)*

oxicefalia, o cráneo en torreta, es el resultado de la fusión prematura de la **sutura coronal,** localizada entre el hueso frontal y los parietales. Una afección genética dominante, el **síndrome de Crouzon,** tiene una apariencia macroscópica bastante similar a la de la oxicefalia, pero es característico que la malformación de la bóveda craneal se acompañe de malformaciones de la cara, los dientes y las orejas y malformaciones ocasionales de otras partes del cuerpo (figura 8-24).

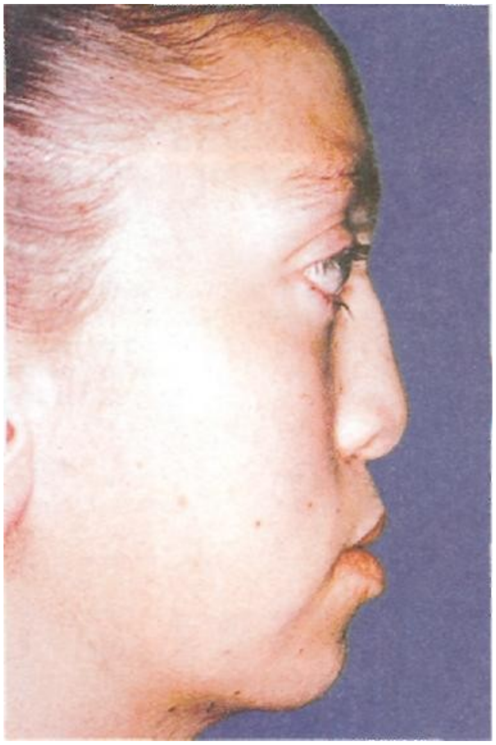


Figura 8-24 Vista lateral de la cara aplana

da de un individuo con síndrome de Crouzon (cortesía de A.R. Burdi, Ann

Arbor, Michigan).

el desarrollo fetal, e incluso en el nacimiento, están separados por suturas de tejido conectivo. Las intersecciones de las suturas donde se encuentran más de dos huesos están ocupadas por áreas más amplias de tejido conectivo llamadas **fontanelas;** las más prominentes son la **fontanela anterior,** localizada en la intersección de los dos frontales y los dos parietales, y la **posterior** localizada en la intersección de los dos parietales y el occipital (figura 8-22)

A semejanza del neurocráneo, el viscerocráneo consta de dos divisiones: un **viscerocráneo cartilaginoso y** un **viscerocráneo membranoso.** En contraste con el neurocráneo, los huesos del viscerocráneo se originan en su mayor parte del mesénquima derivado de la cresta neural. Desde el punto de vista filogenético, el viscerocráneo está relacionado con el esqueleto de los **arcos branquiales** (arcos de las branquias). Cada arco branquial (que recibe también el nombre de *arco faríngeo* en los seres humanos) está formado por un arco cartilaginoso que da lugar a varios de los elementos esqueléticos definitivos característicos de cada arco (cuadro 8-2). Los detalles de la organización y los derivados no craneales de los cartílagos de los arcos faríngeos se explican en la figura 13-22.

El viscerocráneo membranoso consta de una serie de huesos asociados con el maxilar superior, la mandíbula y la región del oído (figura 8-21 D). Estos huesos surgen del primer arco cartilaginoso **(cartílago de Meckel)** y asumen, entre otras, algunas de las funciones que originalmente desempeñaba el cartílago de Meckel, como la transmisión del sonido en el oído medio. La Correlación clínica 8-2 explica las afecciones resultantes de las deformidades del cráneo.

Tabla 8-1 Orígenes embriológicos de las principales clases de **músculos**

Origen embriológico	Músculo derivado	Inervación
Somitómeros 1 a 3 y lámina procordal	**La** mayoría de los músculos extrínsecos del ojo	Pares craneales III y IV
Somitómero 4	Músculos masticadores	Par craneal V (rama mandibular)
Somitómero 5	Recto lateral del ojo	Par craneal VI
Somitómero 6	Músculos que abren la mandíbula y otros del segundo arco (mímicos)	Par craneal **Vil**
Somitómera 7	Músculos del tercer arco branquial	Par craneal IX
Somitas 1 y 2	Músculos intrínsecos de la laringe y músculos faríngeos	Par craneal X
Somitas occipitales (1 a 7)	Músculos de la lengua, la laringe y el cuello	Pares craneales XI y XII, nervios craneales cervicales
Somitas del tronco	Músculos del tronco, diafragma y músculos de las extremidades	Nervios espinales
Mesodermo esplácnico	Músculo cardíaco	Autonómicos
Mesodermo esplácnico	Músculos lisos de los tractos digestivo y respiratorio	Autonómicos
Mesénquima local	Otros músculos lisos: vasculares, piloerectores	Autonómicos

Tomado de Carlson BM: *Patten's foundations of embryology,* 6a. ed, Nueva York, 1996, McGraw-Hill.

Esqueleto apendicular

El **esqueleto apendicular** consta de los huesos y las cinturas de las extremidades. Existen diferencias fundamentales en la organización y control del desarrollo entre el esqueleto axial y el apendicular. El primero forma una cubierta protectora alrededor de los tejidos blandos internos (como, el cerebro, la médula espinal y la faringe) y el mesénquima que forma los huesos es inducido por los órganos a los cuales los huesos rodean. Por el contrario, los huesos del esqueleto apendicular forman un núcleo central para soporte de los miembros. Si bien la interacción con el epitelio -(la cresta apical ectodérmica de la yema de la extremidad capítulo 9)-es necesaria para la formación de los elementos esqueléticos de la extremidad, el control morfogenético de ésta depende del mesodermo, y el epitelio sólo desempeña una función de estimulación.

Todos los elementos del esqueleto apendicular comienzan como moldes cartilaginosos que se convierten en hueso verdadero gracias a la osificación endocondral durante la embriogénesis (los detalles de la formación del esqueleto apendicular se exponen en el capítulo 9).

SISTEMA MUSCULAR

Durante el desarrollo embrionario se forman tres tipos de musculatura: esquelética, cardíaca y lisa. Prácticamente toda la musculatura se deriva del mesodermo paraxial, específicamente de los somitómeros o de los somitas (figura 5-16). El mesodermo esplácnico da origen a la musculatura del corazón (músculo cardíaco) y a la musculatura lisa de los tractos intestinal y respiratorio (tabla 8-1). Otros músculos lisos, como los de los vasos sanguíneos y los piloerectores, se derivan del mesodermo local por diferenciación *in situ.*

El desarrollo muscular puede analizarse a diferentes niveles, que van desde la determinación y la diferenciación de las células musculares individuales, hasta la histogénesis del tejido muscular y por último hasta la formación (morfogénesis) de los músculos completos. El músculo esquelético sirve como ejemplo para entender cómo se produce el desarrollo y cómo se controla en los diferentes niveles de organización.

Músculo esquelético

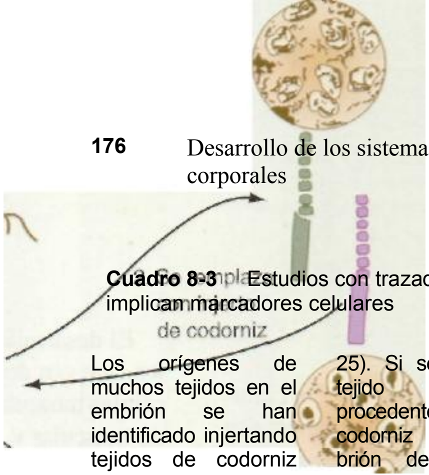
Hay pruebas fehacientes de que ciertas células del epiblas-to están determinadas para convertirse en células miogéni-cas incluso antes de que los somitas hayan terminado de formarse, pero conviene comenzar el análisis con la aparición de las células precursoras del músculo en los somitas. Durante muchas décadas el origen de la musculatura esquelética era un tema controvertido; dos de los posibles orígenes eran los somitas y el mesodermo de la placa lateral. La controversia se resolvió cuando se hicieron estudios con marcadores celulares (cuadro 8-3), hoy se sabe que prácticamente todo el músculo esquelético se origina en los somitas o los somitómeros. Los primeros pasos en la determinación de las células miogénicas en los somitas se resumen en la figura 5-18.

Determinación y diferenciación del músculo esquelético

La fibra del músculo esquelético maduro es una célula compleja multinucleada que está especializada para contraerse. Los precursores de la mayor parte de los linajes musculares **(células miogénicas)** han sido seguidos hasta el miotoma del somita (figura 5-17). Aunque estas células se parecen a las células mesenquimatosas que pueden dar lugar a muchos otros tipos celulares en el embrión, han sufrido un suceso de

Cuadro 8-3 Estudios con trazadores que implican marcadores celulares

Los orígenes de muchos tejidos en el embrión se han identificado injertando tejidos de codorniz en lugares homólogos de embriones de pollo. El núcleo de las células de codorniz contiene una masa de cromatina densa característica y también reacciona con un anticuerpo monoclonal específico para la especie, lo que permite a los investigadores distinguirlas de las células del pollo con gran fiabilidad (figura 8-25). Si se injerta un tejido precursor procedente de codorniz en un embrión de pollo, el injerto se integra bien en su huésped, y si migran células afuera del injerto, su trayecto migratorio en el embrión huésped puede trazarse con claridad. Los experimentos de este tipo han sido muy útiles en los estudios del músculo y de la cresta neural.


de codorniz

Células de pollo
P
3. Se permite que el embrión .se desarrolle
^^-SSJ: Células de codorniz
1. Se extrae mesodermo somático braquial del pollo
Músculos

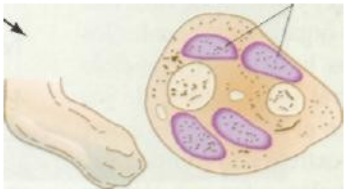


Figura 8-25 Principio del injerto de codorniz en el pollo para trazar células. *1* y *2.* El tejido de codorniz se trasplanta en el mismo lugar de tejidos equivalentes extirpados

al embrión de pollo. La masa compacta de cromatina nuclear de las células de codorniz sirve como marcador permanente que puede usarse para seguir el destino de las células del injerto de tejido de codorniz. *3.* Cuando se injertan somitas de codorniz en un embrión de pollo en el nivel apropiado, los músculos de la extremidad se derivan de las células de codorniz y no de las de pollo.

restricción que las compromete con la línea formadora de músculo. Las células miogénicas pasan por varias divisiones mitóticas adicionales antes de llegar a la división mitótica terminal y convertirse en **mioblastos posmitóticos.**

Las células miogénicas en proliferación mantienen el ciclo celular por medio de la acción de factores de crecimiento como el **factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) y** el **factor beta de transformación del crecimiento.** En el miotoma del somita, los factores reguladores miogénicos (*véase* la siguiente sección) se expresan en las regiones formadoras de músculo. El MyoD, uno de estos factores, saca las células mesenquimatosas del ciclo celular porque impide su entrada en la fase S y además estimula su diferenciación porque activa unos genes específicos del músculo. Otros factores de crecimiento, como el **factor de crecimiento similar a la insulina,** también participan en la promoción de la diferenciación muscular.

Los mioblastos posmitóticos comienzan a transcribir sus RNA mensajeros para las principales proteínas contráctiles, la **actina y** la **miosina,** pero el proceso fundamental en el ciclo vital del mioblasto posmitótico es la fusión con otras células similares en un **miotubo** multinucleado (figura 8-26). La fusión de los mioblastos es un proceso preciso que implica su alineación y adhesión mediante mecanismos de reco-

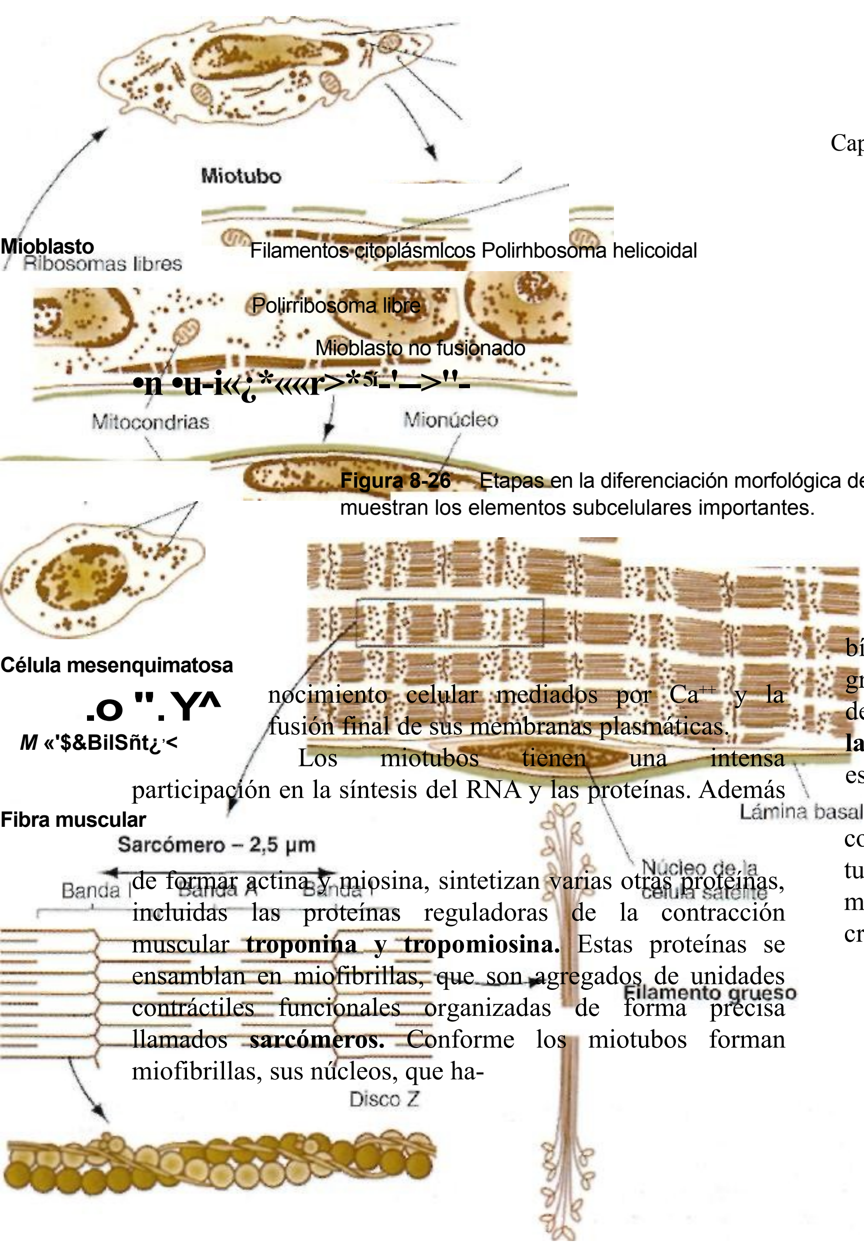

Miotubo
Mioblasto
Ribosomas libres
Filamentos citoplásmicos
Polirribosoma helicoidal
Polirribosoma libre
Mioblasto no fusionado
Filamentos contráctiles
Mitocondrias
Mionúcleo
Célula mesenquimatosa
Fibra muscular
Lámina basal
Sarcómero – 2,5 µm
Núcleo de la célula satélite
Banda I
Banda A
Banda I
Filamento grueso
Disco Z
Filamento delgado

Figura 8-26 Etapas en la diferenciación morfológica de una fibra muscular esquelética. También se muestran los elementos subcelulares importantes.

nocimiento celular mediados por Ca^{++} y la fusión final de sus membranas plasmáticas.

Los miotubos tienen una intensa participación en la síntesis del RNA y las proteínas. Además de formar actina y miosina, sintetizan varias otras proteínas, incluidas las proteínas reguladoras de la contracción muscular **troponina y tropomiosina.** Estas proteínas se ensamblan en miofibrillas, que son agregados de unidades contráctiles funcionales organizadas de forma precisa llamados **sarcómeros.** Conforme los miotubos forman miofibrillas, sus núcleos, que habían estado organizados en cadenas centrales regulares, migran hacia la periferia del miotubo. En esta etapa se considera que el miotubo se ha diferenciado en una **fibra muscular,** etapa final de la diferenciación de la célula muscular esquelética.

No obstante, el desarrollo de una célula muscular no está completo con la migración periférica de los núcleos del miotubo. Aunque los núcleos **(mionúcleos)** de la fibra muscular multinucleada ya no pueden proliferar, ésta tiene que seguir creciendo en proporción con el rápido crecimiento del feto y después del bebé. El crecimiento de la fibra muscular se logra gracias a una población de células miogénicas llamadas **células satélites,** que adoptan posiciones entre la fibra muscular y la lámina basal en la cual está encerrada cada fibra muscular (figura 8-26). Por un mecanismo de control que aún no ha sido determinado, las células satélites se dividen lentamente durante el crecimiento del individuo. Algunas de estas células hijas se fusionan con la fibra muscular de manera que ésta última mantiene un número adecuado de núcleos para dirigir la continua síntesis de las proteínas contráctiles que requiere. Cuando las fibras musculares se dañan, las células satélites proliferan y se fusionan para regenerar las fibras musculares.

Un músculo típico no está compuesto por fibras musculares homogéneas. Por lo general se distinguen varios tipos de fibras musculares según sus propiedades contráctiles y su morfología, así como por su contenido de diferentes isoformas de las proteínas contráctiles. Para los propósitos de este texto, consideramos que las fibras musculares son de dos tipos: rápidas o lentas.

Factores de transcripción muscular. La miogénesis se inicia con un proceso de restricción que canaliza una población de células de mesénquima hacia un linaje de células miogénicas. La base molecular de esta restricción se debe a la acción de miembros de los grupos de **factores reguladores miogénicos** que, al actuar como reguladores genéticos maestros, activan genes específicos del músculo en las células mesenquimatosas premusculares.

La primera familia de factores reguladores miogénicos que se descubrió es un grupo de cuatro factores de transcripción básicos hélice-asa-hélice, en ocasiones también llamada **familia MyoD** (figura 8-27). El **factor intensificador 2,** otro factor regulador descubierto hace poco tiempo, parece trabajar corriente abajo del curso de activación de la familia MyoD, pero todos estos factores reguladores miogénicos pueden convertir células no musculares (como fibroblastos, adipocitos, condrocitos y células pigmentarias retinianas) en células que expresan el rango total de las proteínas musculares.

Como sucede con muchas proteínas *hélix-loop-hélix,* las proteínas reguladoras miogénicas de la familia MyoD forman di meros y se fijan a una secuencia específica del ácido desoxirribonucleico (DNA) llamada E **box,** en la región estimuladora de los genes específicos del músculo. La especificidad miogénica de estas proteínas está codificada en la región básica (figura 8-27).

Las actividades reguladoras de la MyoD y otros miembros de esa familia están controladas a su vez por otras proteínas reguladoras que pueden modificar sus actividades (figura

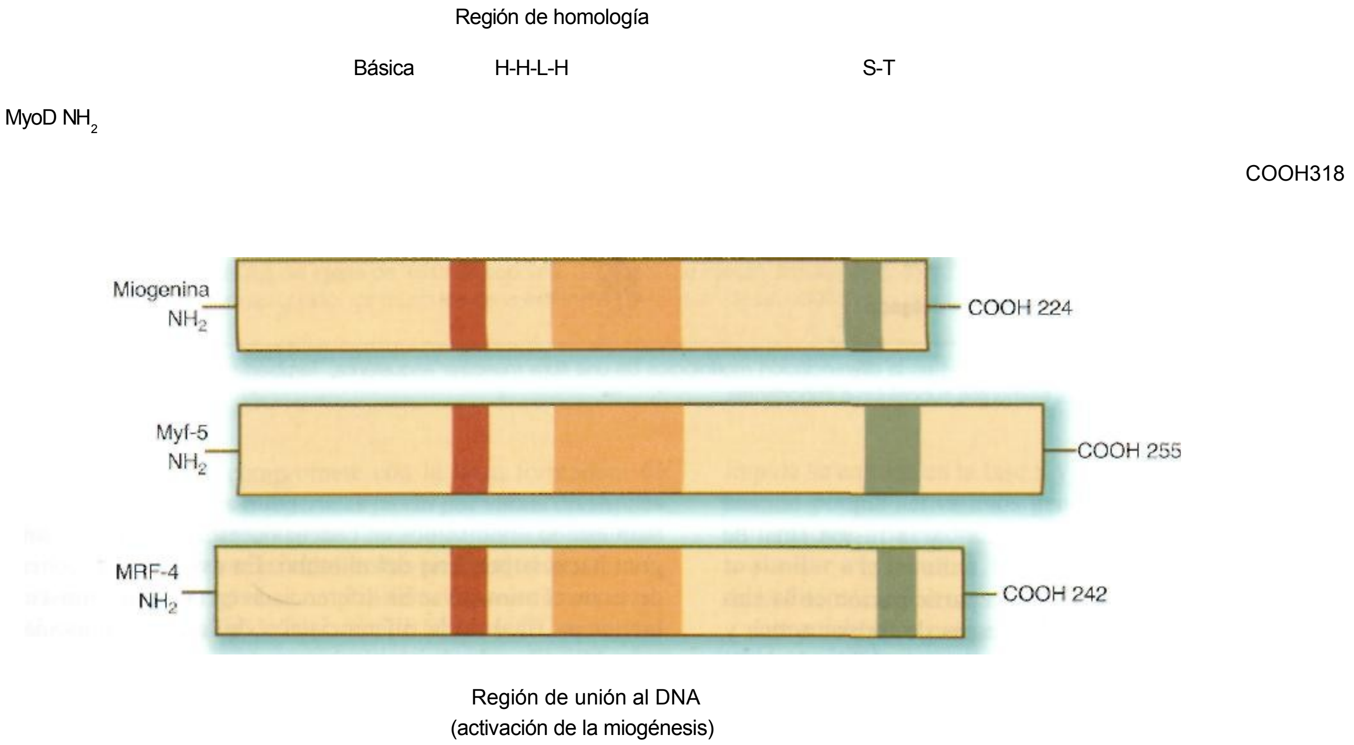


Figura 8-27 Comparación estructural de varios factores reguladores miogénicos. *H-A-H:* regiones homologas *hélix-loop-hélix, S-T:* región homologa rica en serina/treonina.

CCAAT
TATA
5'
3'

8-28). Por ejemplo, muchas células contienen un **activador de la transcripción** llamado **E12.** Cuando una molécula de El2 forma un **heterodímero** con una molécula de MyoD, el complejo se fija de forma más estrecha a la región de intensificación muscular del DNA que el dímero puro de MyoD; así se aumenta la eficiencia de la transcripción de los genes musculares. Por otra parte, un **inhibidor de la transcripción** llamado Id (inhibidor de la unión al DNA) puede formar un heterodímero con una molécula de MyoD. El Id contiene una región hélice-asa-hélice pero no tiene región básica, que es la parte de la molécula que se une al DNA. La molécula Id tiene una mayor afinidad de unión para una molécula MyoD que otra molécula MyoD y puede entonces desplazar una de las unidades del dímero MyoD; el resultado de esta acción es la presencia de más heterodímeros Id-MyoD, los cuales se unen muy poco al DNA y a menudo no pueden activar los genes específicos de los músculos.

Durante el desarrollo muscular, los factores reguladores miogénicos de la familia MyoD se expresan en una secuencia regular (figura 8-29). En los ratones, los sucesos que llevan a la formación del músculo comienzan en el somita; allí, tanto el Pax-3 como el **myf-5,** trabajando por vías aparentemente distintas, activan la **MyoD,** lo que hace que ciertas células del dermomiotoma se dediquen a formar músculo. Con niveles elevados de MyoD, las células mononucleares se retiran del ciclo mitótico y comienzan a fusionarse en miotubos. En esta etapa se expresa la **miogenina.** Por último, en los miotubos en maduración se expresa el **MRF-4.** Es interesante observar que en los ratones KO (bloqueador), la ausencia de un solo factor regulador miogénico (por ejemplo, el myf-5 o el MyoD) no impide por sí misma la formación del músculo esquelético (aunque pueden observarse otros defectos menores), pero cuando el myf-5 y el MyoD se eliminan al mismo tiempo, no se forma músculo. Otro ratón doble KO para el Pax-3 y el myf-5 produce ratones desprovistos por completo de músculo en el tronco y las extremidades, pero con la musculatura de la cabeza intacta. Esto demuestra que en las primeras etapas de la determinación las

Monómero E12
Monómero MyoD
Monómero Id
Intensificador
Heterodímero
MyoD-E12
(enlace muy fuerte)
Excelente activación
de genes específicos
del músculo
Dímero
MyoD
(enlace fuerte)
Buena activación
de genes específicos
de músculo
Gen específico del
Heterodímero
MyoD-Id (enlace
débil)
Activación deficiente
o ausente de genes
específicos del músculo

Figura 8-28 Regulación de la miogénesis inicial por parte de la MyoD, donde se muestran interacciones entre la MyoD y un activador de la transcripción *(E12)* y un inhibidor de la transcripción *(Id).*

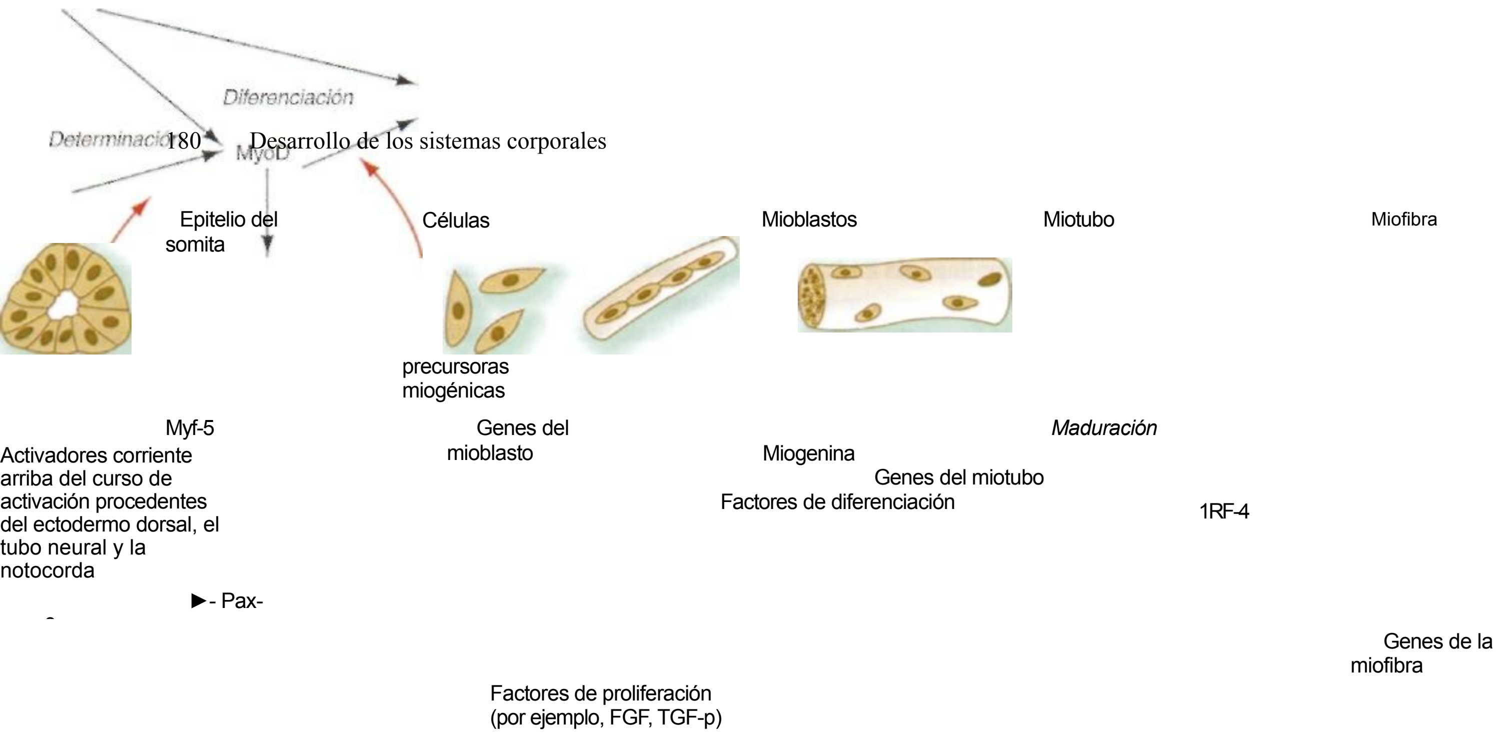

Diferenciación
Determinacio
MyoD
Epitelio del somita
Células precursoras miogénicas
Mioblastos
Miotubo
Miofibra
Myf-5
Activadores corriente arriba del curso de activación procedentes del ectodermo dorsal, el tubo neural y la notocorda
►- Pax-
Genes del mioblasto
Miogenina
Maduración
Genes del miotubo
Factores de diferenciación
1RF-4
Genes de la miofibra
Factores de proliferación (por ejemplo, FGF, TGF-p)

Figura 8-29 Representación esquemática de la miogénesís *inicial, donde se* muestra la secuencia de *la* expresión de los factores reguladores miogenicos y otras influencias sobre la miogénesis.

células formadoras de músculo de la cabeza y del tronco siguen diferentes vías reguladoras.

Puesto que cada regulador, activador e inhibidor es en sí mismo una proteína, su formación está sujeta a controles positivos y negativos similares. Los complejos ejemplos de la regulación de los primeros pasos de la miogénesis dan alguna idea sobre los múltiples niveles del control de la expresión genética y de las etapas de citodiferenciación en los mamíferos. Si bien los aspectos moleculares de la miogénesis se entienden mejor que las etapas que subyacen a la diferenciación de la mayoría de tipos celulares, resulta poco realista pensar que en la diferenciación de casi todos los tipos de células no opere un grupo similar de mecanismos reguladores entrelazados.

Histogénesis del músculo

El músculo como tejido no sólo consta de fibras musculares sino también de tejido conectivo, vasos sanguíneos y nervios. Ni siquiera las fibras musculares mismas son homogéneas, sino que pueden separarse en varios tipos diferentes desde los puntos de vista funcional y bioquímico.

Cuando los músculos empiezan a formarse, los mioblastos están entremezclados con el mesénquima del futuro tejido conectivo. El papel de este tejido conectivo en la morfogénesis del músculo se explica en la próxima sección. Los brotes de los capilares crecen en el músculo en formación para nutrirlo y las fibras nerviosas motrices entran poco después de que los primeros mioblastos comienzan a formar miotubos.

En una época se pensaba que todos los mioblastos eran idénticos en esencia y que sus características diferenciales (por ejemplo, ser rápidas o lentas) les eran impuestas por su inervación motriz. Sin embargo, investigaciones recientes han demostrado que en aves y en varias especies de mamíferos hay distintas poblaciones de células musculares rápidas y lentas ya desde la etapa del mioblasto, mucho antes de que las fibras nerviosas lleguen siquiera al músculo en desarrollo.

No sólo existen mioblastos rápidos y lentos, sino que también hay isoformas celulares incipientes y tardías de los mioblastos, con requerimientos diferentes de los factores séricos e interacciones nerviosas en su diferenciación. Cuando los mioblastos primarios se fusionan para formar miotubos, dan lugar a los **miotubos primarios,** que constituyen la base del músculo embrionario. La diferenciación de los miotubos primarios ocurre antes de que los axones nerviosos hayan entrado en el músculo recién formado. A continuación, a lo largo de los miotubos primarios se forman **miotubos secundarios** más pequeños que surgen de los mioblastos más tardíos (figura 8-30). Cuando esto ocurre, los primeros axones motores ya están presentes en los músculos, y hay pruebas de que los nervios son necesarios para la formación de los miotubos secundarios. Una fibra muscular primaria con sus fibras musculares secundarias asociadas están inicialmente rodeadas por una lámina basal común y acopladas desde el punto de vista eléctrico. Estas fibras musculares sintetizan de forma activa una amplia variedad de proteínas contráctiles.

Pronto en su historia vital, las fibras musculares embrionarias son inervadas por neuronas motrices. Aunque durante mucho tiempo se creyó que las motoneuronas rápidas y

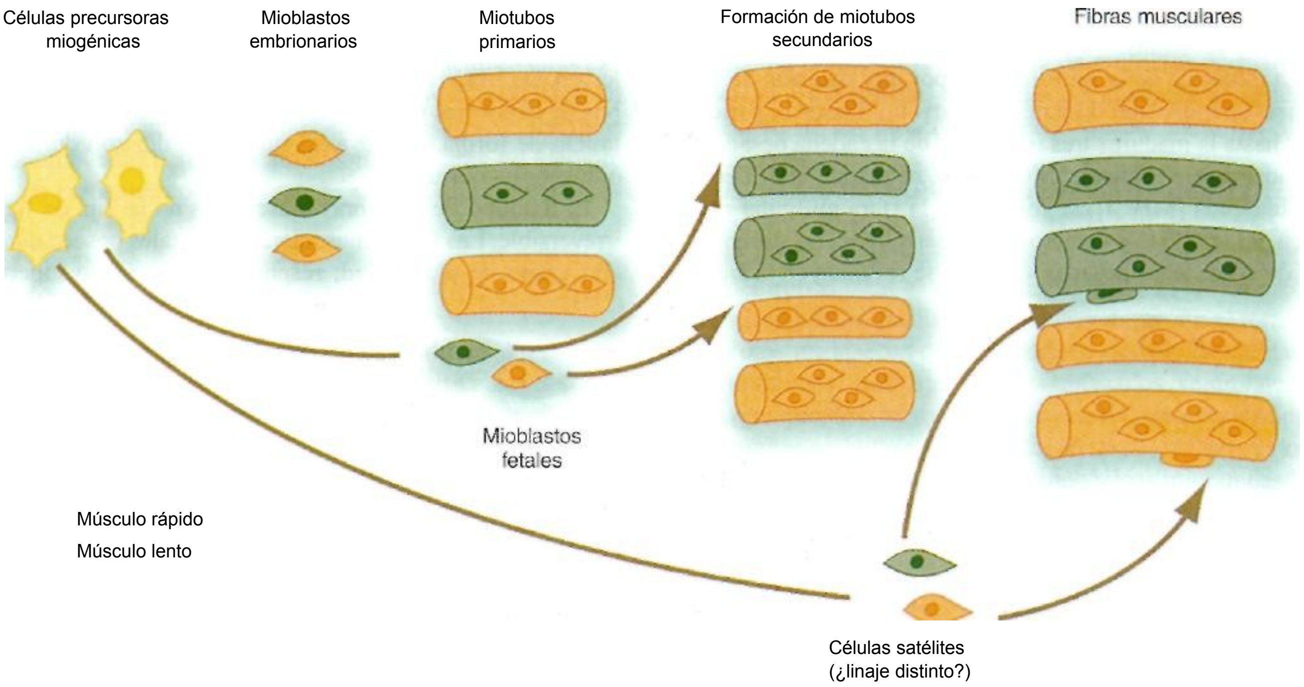


Figura 8-30 Etapas en la formación de las fibras musculares primarias y secundarias. Un grupo de mioblastos embrionarios contribuye a la formación de los miotubos primarios, y los mioblastos fetales contribuyen a los miotubos secundarios. Todavía hay dudas sobre el origen de las células satélites.

Molécula de miosina

Cadenas ligeras (LC)

Cadenas pesadas (MHC)

MHC$_{emb}$	MHC$_{neo}$	MHC,
LC1$_{emb}$LC1$_f$	LC1,	LC1,
LC2,	LC2,	LC2,
	LC3,	LC3,
Músculo fetal	Músculo neonatal	Músculo adulto rápido

Figura 8-31 Cambios en las subunidades de miosina durante el desarrollo de una fibra muscular rápida. También se muestra un esquema de la molécula de miosina.

las lentas imponen sus propias características funcionales a las fibras musculares en desarrollo, hoy parece que aquéllas pueden seleccionar fibras musculares de un tipo compatible gracias a información que llevan en sus superficies celulares. Al comienzo, el nervio motor puede terminar tanto en fibras musculares rápidas como en lentas, pero al final, las conexiones inapropiadas se rompen de manera que las fibras nerviosas rápidas sólo inervan fibras musculares rápidas y otro tanto sucede con las lentas. Si los datos de las investigaciones se confirman, se verá que ante todo las fibras nerviosas ayudan a las fibras musculares a mantener su estado de diferenciación y no a determinar las diferencias cualitativas entre fibras musculares rápidas y lentas.

Los fenotipos de las fibras musculares dependen de la naturaleza de las proteínas específicas que componen su aparato contráctil. Hay diferencias cualitativas entre las fibras musculares rápidas y las lentas en muchas de las proteínas contráctiles, y dentro de cada tipo de fibra muscular hay una sucesión de isoformas de las principales proteínas durante el desarrollo embrionario (las transiciones de las isoformas de la **miosina** en una fibra muscular en desarrollo se usan como ejemplo).

La molécula de la miosina es compleja, y consta de dos cadenas pesadas y de una serie de cuatro cadenas ligeras (figura 8-31). Las fibras rápidas maduras tienen una cadena ligera LC,, dos LC$_2$ y una LC$_3$; la miosina de las fibras lentas contiene dos subunidades LC, y dos LC$_2$de cadenas ligeras. Además, hay formas rápidas y lentas (MHCf y MHCs) de las subunidades de las **cadenas pesadas de la miosina. Las** moléculas de miosina poseen actividad de adenosintrifosfatasa y las diferencias en esta actividad explican en parte distintas velocidades de contracción entre las fibras musculares rápidas y las lentas.

La molécula de la miosina pasa por una sucesión de isoformas de transición durante el desarrollo. Desde el período fetal hasta la madurez tres isoformas de la cadena pesada de la miosina (embrionaria [MCHemb], neonatal [MHCneo] y adulta rápida [MHCf]) se forman en la fibra muscular rápida en desarrollo (los cambios del desarrollo en las subunida-des de las cadenas pesadas y ligeras se resumen en la figura 8-31). Otras proteínas contráctiles de las fibras musculares (por ejemplo, la actina y la troponina) pasan por isoformas transicionales similares. Cuando el músculo adulto sufre una lesión, las fibras musculares en regeneración pasan por grupos de isoformas transicionales celulares y moleculares que imitan de forma similar a las que se produjeron durante la ontogénesis normal.

El fenotipo de las fibras musculares no se fija de forma irreversible. Las fibras musculares posnatales poseen aun un alto grado de plasticidad; responden al ejercicio hipertro-

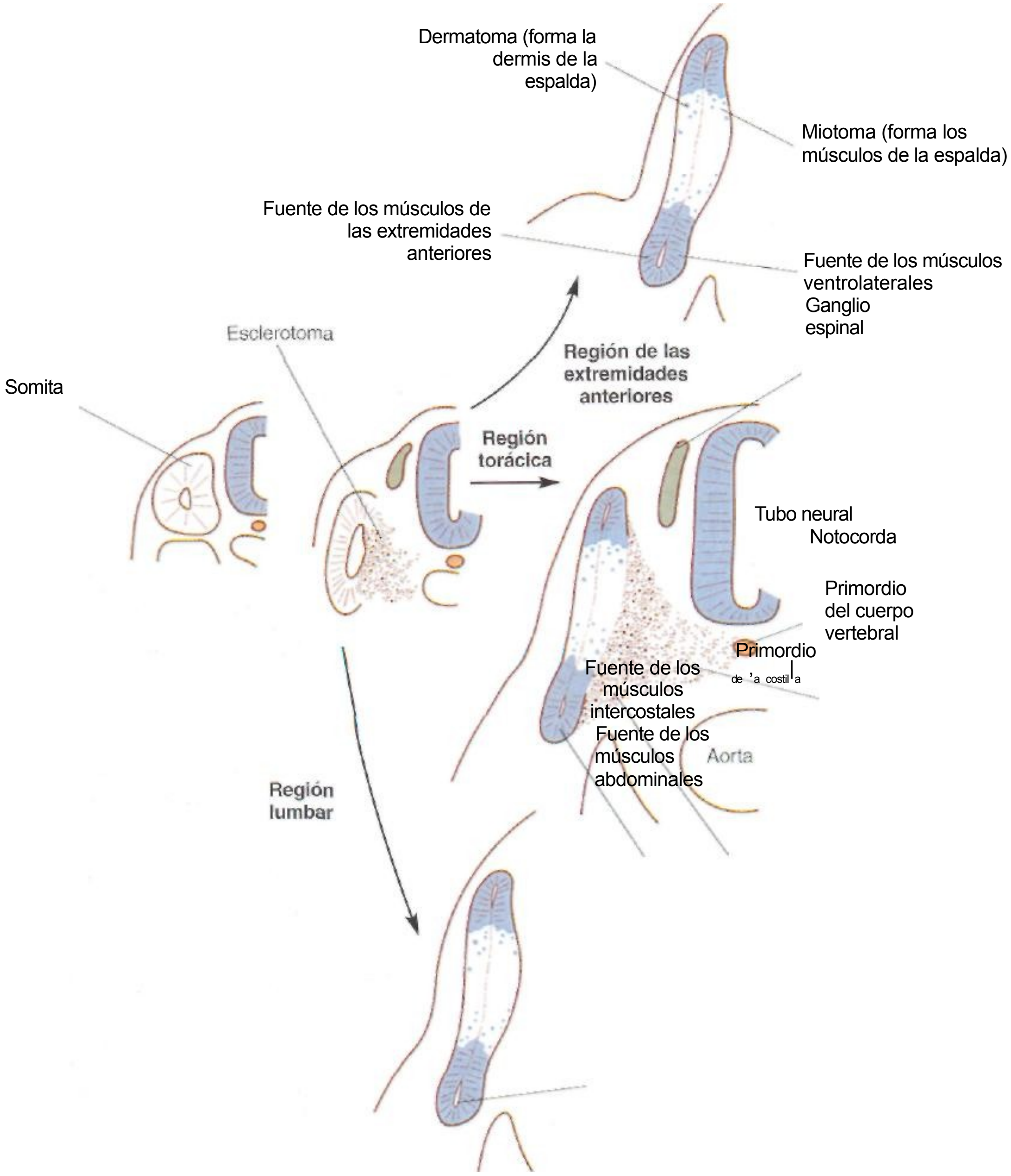

Dermatoma (forma la dermis de la espalda)
Miotoma (forma los músculos de la espalda)
Fuente de los músculos de las extremidades anteriores
Fuente de los músculos ventrolaterales
Ganglio espinal
Esclerotoma
Somita
Región de las extremidades anteriores
Región torácica
Tubo neural
Notocorda
Primordio del cuerpo vertebral
Primordio de la costilla
Fuente de los músculos intercostales
Fuente de los músculos abdominales
Aorta
Región lumbar

Figura 8-32 Origen de los músculos del tronco a partir de los somitas en las regiones lumbar, del antebrazo y del tórax (modificado de Theiler K: *Adv Anat Embryol Cell Biol* 112:1 -99, 1988).

fiándose o haciéndose más resistentes a la fatiga; o se adaptan a la inactividad o a la denervación atrofiándose. Todos estos cambios se acompañan de varias alteraciones en la expresión de los genes. Muchos otros tipos de células también pueden modificar sus fenotipos en respuesta a los cambios en el ambiente, pero los cambios moleculares no siempre son tan evidentes como los que se ven en las fibras musculares.

Morfogénesis del músculo

En un nivel de organización más alto, el desarrollo muscular implica la formación de músculos identificables desde el punto de vista anatómico. La forma global de un músculo está determinada en principio por su marco de tejido conectivo más que por los mioblastos mismos. Los experimentos han demostrado que las células miogénicas del somita son intercambiables. Por ejemplo, las células miogénicas de los somitas que normalmente formarían músculos del tronco pueden participar en la formación de músculos normales de la pierna. En contraste, las células del componente de tejido conectivo de los músculos parecen formar parte del plano morfogenético.

Músculos del tronco y las extremidades. Los experimentos de injertos de codorniz/pollo han demostrado con claridad que los principales grupos de músculos esqueléticos del tronco y las extremidades se originan en los precursores miogénicos localizados en las somitas. En el tórax los músculos intrínsecos de la espalda se derivan de células de los miotomas, mientras que los músculos ventrolaterales (por ejemplo, los intercostales) surgen de yemas ventrales de los somitas en la fase epitelial (figura 8-32). En las regiones de las extremidades, las células miogénicas migran desde el epitelio ventrolateral del dermomiotoma en las primeras eta-

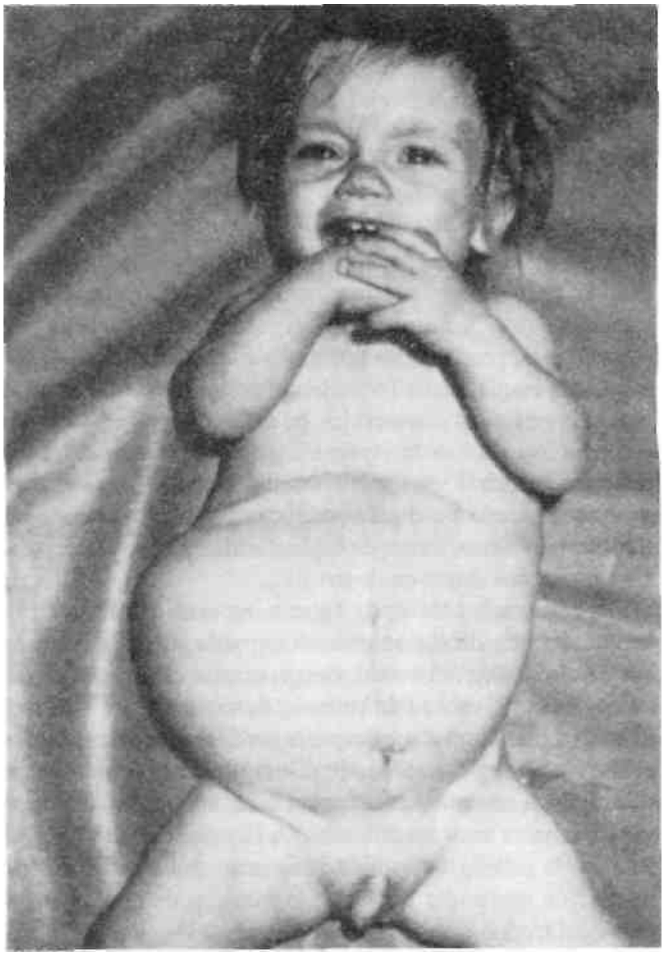


Figura 8-33 Niño con el síndrome del vientre en ciruela. La musculatura abdominal está ausente o es muy hipoplásica. Es común que este defecto se acompañe de defectos del sistema urinario. Observen los hoyuelos *característicos en las rodillas (tomado de Wigglesworth J, Singer* D: *Textbook of fetal and perinatal pathology,* Oxford, Inglaterra, 1991, Blackwell Scientific).

Tabla 8-2 Diferencias entre los precursores celulares de los músculos axiales y de las extremidades

Músculos axiales	**Músculos** de las **extremidades**
Están localizados en la mitad interna del somita	Están localizados en la mitad lateral del somita
La mayor parte se diferencia *insitu*	Migran hacia las yemas de las extremidades antes de diferenciarse
Se diferencian inicialmente como miocitos mononucleares	Se diferencian inicialmente como miocitos multinucleados
Los factores de determinación miogénica (Myf-5, MyoD) se expresan antes de la formación del miotoma o al comienzo	La expresión de los genes de determinación miogénica se retrasa hasta que las masas musculares de los miembros comienzan a fusionarse
El tubo neural y la notocorda parecen ejercer una fuerte influencia en la diferenciación	La migración y la diferenciación reciben pocas influencias de las estructuras axiales

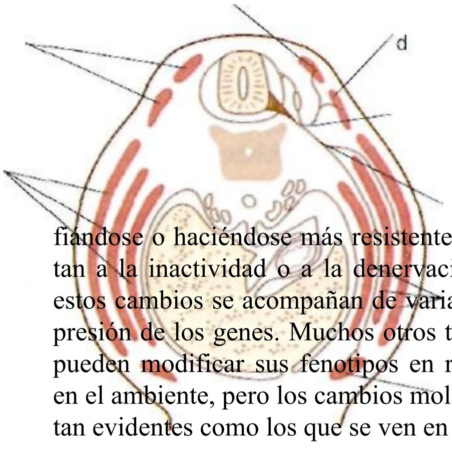

d
Músculos intervertebrales profundos
Músculos epiméricos
Músculos largos e la espalda
Rama dorsal del nervio espinal
Músculos hipoméricos
Rama ventral del nervio espinal
Tres capas de músculos abdominales
Músculo recto-abdominal

Figura 8-34 Grupos y capas de los músculos del tronco.

pas del desarrollo. Las células miogénicas que se originan en las regiones de los somitas craneales migran hacia la lengua en formación. En los niveles lumbares, los precursores de los músculos abdominales también salen del epitelio ventrolateral de las yemas somíticas. Es muy probable que el **síndrome del vientre en ciruela,** que se caracteriza por la ausencia de musculatura abdominal (figura 8-33), tenga como causa una deficiencia molecular en esta población de células miogénicas.

Algunos experimentos recientes han demostrado comportamientos celulares distintos entre áreas de los miotomas adyacentes a las regiones de las extremidades y las regiones diferentes a las de las extremidades. En los segmentos torácicos, las células del dermatoma rodean a los bordes laterales del miotoma; a continuación hay un aumento en el número de miotubos formados en el miotoma y los primordios musculares penetran en la pared del cuerpo. Por el contrario, el nivel de las yemas de las extremidades, las células del dermatoma mueren antes de rodear a los miotubos primarios que se forman en el miotoma. Ni el número de estos miotubos aumenta de forma importante, ni salen de los miotomas para formar primordios musculares separados.

Varios experimentos sugieren que las influencias de la región corporal que rodea a los somitas intervienen en los primeros pasos de la liberación y en la morfogénesis de las células miogénicas precursoras en los somitas. Si se extirpa la yema de una extremidad de un embrión de pollo, las células del dermatoma no mueren; por el contrario, rodean a los miotomas y permiten un aumento del número de miotubos que se forman en los miotomas. En cambio, cuando se injerta una yema de una extremidad en el nivel del tórax, las células del dermatoma mueren y los primordios del músculo subyacente nunca maduran. En otro análisis experimental, se demuestra que si se injertan somitas o trozos del mesoder-mo paraxial rotados de posición con su borde interno orientado lateralmente, las células miogénicas migran desde el nuevo borde lateral, lo que de nuevo indica que las actividades de las células del interior del somita responden a influencias ambientales locales.

Después de originarse en los somitas, los primordios de los músculos del tronco y el abdomen se organizan en grupos y capas bien definidos, como se ilustra en la figura 8-34 (la morfogénesis de los músculos de las extremidades se examina en el capítulo 9). Los resultados de varios experimentos han demostrado diferencias fundamentales en las propiedades celulares de los precursores celulares de los músculos de las extremidades y de los músculos axiales **(tabla** 8-2).

Músculos de la cabeza y de la región cervical. Los músculos esqueléticos de la cabeza y el cuello son de origen mesodérmico. Los experimentos de injertos de codorniz en pollo han demostrado que el mesodermo paraxial, específicamente los somitómeros, constituye la fuente principal de la musculatura craneal, aunque todavía no se sabe a ciencia cierta el origen de los músculos extrínsecos del ojo. Hay pruebas de que algunas de las células que los integran proceden de la lámina procordal del embrión joven; también hay evidencias crecientes que indican que, en algunos aspectos, la miogénesis de la cabeza muestra importantes diferencias con la del tronco (los diferentes controles en el nivel de la determinación miogénica entre la cabeza y el tronco ya han sido expuestos). Así mismo, varios músculos craneofaciales tienen propiedades fenotípicas diferentes de los músculos del tronco (por ejemplo, las isoformas de la miosina y posiblemente también elementos del control neuromuscular del fenotipo).

Los músculos de la cabeza y el cuello, al igual que los de la espalda, se originan por la migración de las células miogénicas que se alejan del mesodermo paraxial discurren por el mesénquima (ya sea derivado de la cresta neural o del mesodermo) en su trayecto hacia su destino final. Igual que en el tronco, la morfogénsis de los músculos de la región craneal parece estar determinada por la información inherente al tejido conectivo que constituye la vaina de los músculos. No hay especificidad para los primeros niveles en las células miogénicas paraxiales, según se ha comprobado injertando somitas o somitómeros de un nivel en dirección craneocaudal en otro nivel. En estos casos las células miogénicas que derivan de la estructura del injerto forman músculos normales para la región hacia la cual migran y no aquéllos correspondientes con el nivel de origen de los somitas injertados.

A pesar de que las pruebas apuntan hacia la intercambiabilidad de los somitas embrionarios en la formación del músculo, otras informaciones experimentales muestran la existencia de propiedades posicionales bien definidas de los músculos esqueléticos (por ejemplo, su capacidad de establecer conexiones con nervios de diferentes niveles axiales y ciertos aspectos de la expresión genética). Estos hallazgos indican una fuerte impronta sobre las fibras musculares según un marcado gradiente rostrocaudal. Se desconoce en qué momento esta forma de especificidad axial se impone a las fibras musculares en desarrollo.

Algunos músculos de la cabeza, en particular los de la lengua, surgen de los somitas occipitales de igual manera que los músculos del tronco y experimentan extensas migraciones hacia la cabeza en proceso de crecimiento. Su nivel de origen más caudal se evidencia por que son inervados por el **nervio hipogloso** (XII par craneal), el cual, de acuerdo con algunos anatomistas comparativos, es una serie de nervios espinales muy modificados. A pesar de su localización final en la cabeza, estos músculos están sujetos a la misma regulación molecular inicial de la miogénesis que los músculos del tronco.

Anomalías de los músculos esqueléticos

Las anomalías y variaciones de los músculos esqueléticos son bastante comunes. Algunas, como la ausencia de partes del pectoral mayor, se asocian con malformaciones de otras

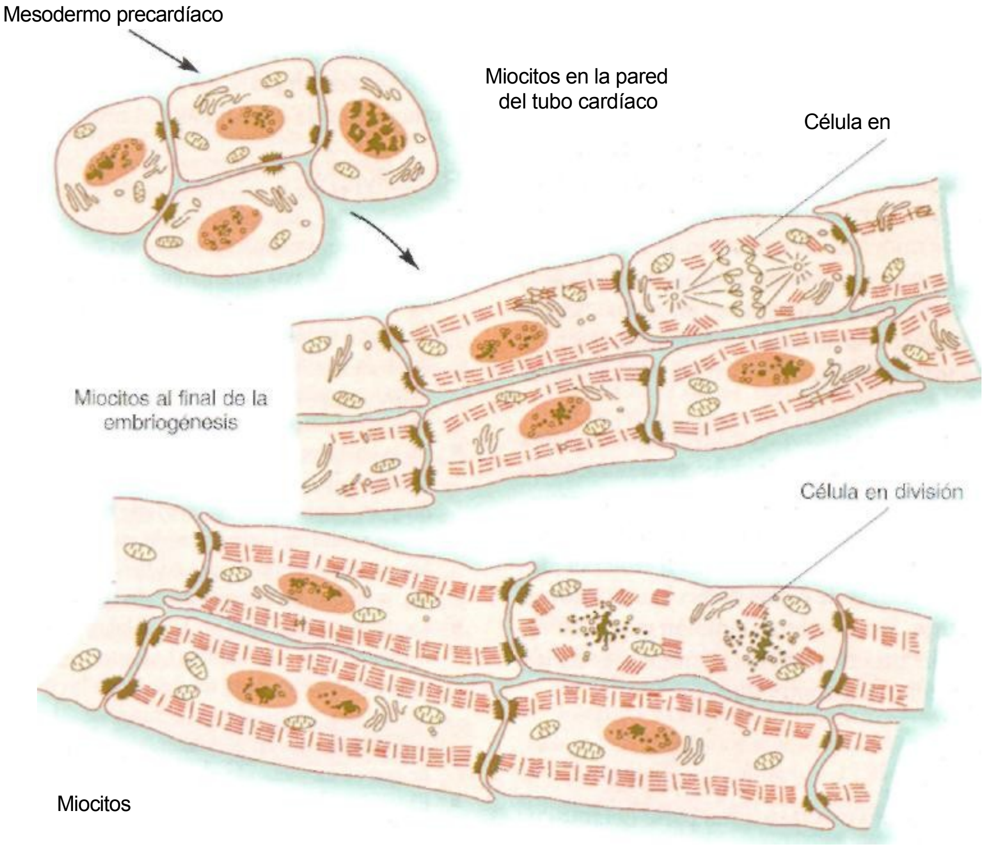

Mesodermo precardíaco
Miocitos en la pared del tubo cardíaco
Célula en
Miocitos al final de la embriogénesis
Célula en división
Miocitos

Figura 8-35 Etapas de la histogénesis del músculo cardíaco. Durante la mitosis, los filamentos contráctiles se desensamblan parcialmente (modificado de Rumytantsev P: *Los cardiomiocitos en los procesos de reproducción, diferenciación y regeneración [en ruso].* Leningrado, 1982, Nauka).

estructuras. La discusión *in extenso* de las anomalías de músculos específicos requiere un nivel de conocimiento de la anatomía que está más allá del que se presume para este texto.

La **distrofia muscular** es un grupo de enfermedades genéticas caracterizadas por la degeneración y regeneración repetidas de varios grupos musculares durante la vida posnatal. En la distrofia muscular de Duchenne, que afecta a los niños pequeños, las fibras musculares carecen de una proteína asociada a la membrana llamada **distrofina.** Aunque aún no se conoce la función exacta de esta proteína, su ausencia parece hacer que las fibras musculares sean más susceptibles al daño cuando se someten a esfuerzo físico.

Músculo cardíaco

Si bien es un músculo estriado, el músculo cardíaco difiere del esquelético en muchos aspectos su desarrollo embrionario. Derivadas del mesodermo esplácnico del embrión joven, las células musculares cardíacas se originan en células del miocardio. Las disimilitudes en la diferenciación de los músculos cardíaco y esquelético se evidencian pronto, ya que la MyoD y otros reguladores claves de la diferenciación del músculo esquelético no se expresan en el desarrollo inicial del músculo cardíaco. No obstante, las células musculares cardíacas y esqueléticas primitivas expresan isoformas de moléculas que son características de células maduras del otro tipo. Por ejemplo, tanto las células musculares cardíacas como las esqueléticas del embrión expresan altos niveles de alfa actina cardíaca; sin embargo, al nacimiento la expresión de esta molécula disminuye en el músculo esquelético y permanece alta en el músculo cardíaco. Vale la pena anotar que en la hipertrofia cardíaca, las células maduras del músculo cardíaco comienzan a expresar grandes cantidades de RNAm de alfa actina esquelética.

Los primeros mioblastos cardíacos contienen cantidades relativamente elevadas de miofibrillas en su citoplasma y pueden contraerse de forma considerable. En el embrión los miocitos cardíacos mononucleados se enfrentan a un problema difícil: las células del corazón en desarrollo deben seguir contrayéndose al tiempo que la masa del corazón aumenta. Este requerimiento funcional precisa que los miocitos cardíacos entren en mitosis aunque su citoplasma contenga muchos haces de filamentos contráctiles (figura 8-35). Las células del cuerpo suelen perder su capacidad para dividirse cuando su citoplasma contiene estructuras características del estado diferenciado. Para hacer frente a este problema los miocitos cardíacos desensamblan parcialmente sus filamentos contráctiles durante la mitosis. En contraste con los músculos esqueléticos, los miocitos cardíacos no se fusionan sino que más bien permanecen como células individuales, aunque pueden volverse binucleadas. Los miocitos cardíacos mantienen un contacto estructural y funcional estrecho a través de los **discos intercalares,** que unen las células adyacentes.

En el curso del desarrollo un grupo de células musculares cardíacas emprende una vía distinta de diferenciación caracterizada por aumento de tamaño, reducción de la concentración de miofibrillas y un gran aumento de la concentración de glucógeno en el citoplasma. Estas células forman el **sistema de conducción,** algunos de cuyas partes lo constituyen las **células de Purkinje.** Estas células también expresan un perfil diferente de isoformas de proteínas contráctiles de los miocitos ya sean auriculares o ventriculares.

Músculo liso

Como sucede con el músculo cardíaco, gran parte del músculo liso del organismo se origina del mesodermo esplácnico. Las excepciones son el músculo ciliar y los músculos del esfínter de la pupila del ojo (que se derivan del ectodermo de la cresta neural), y gran parte del músculo liso vascular (qu suele originarse en el mesodermo local). Se sabe muy poc sobre la morfología y los mecanismos que subyacen a la diferenciación de las células del músculo liso.

mió
res (
expi
1 Las
TM°
e
para

CASO CLÍNICO

Un pediatra notó que un nuevo paciente, un niño de un año y medio de edad, tenía un cuello más corto de lo normal y una línea de implantación del cabello más baja de lo usual en el cuello. La información de los antecedentes familiares no dio evidencias de otros parientes con la misma afección. El examen radiológico reveló que el cuello del niño sólo tenía seis vértebras cervicales. El pediatra preguntó entonces si la madre recordaba haber tomado o estado expuesta a ciertos compuestos al comienzo del embarazo.

1. ¿Cuál de los siguientes compuestos consideró el médico que posiblemente se relacionaba con la afección del niño?
   A. Ácido fólico
   B. Ácido retinoico
   C. Cocaína
   D. Talldomida
   E. Alcohol
2. ¿Qué tipo de moléculas pueden ser causa de esta afección?
   A. Genes *Hox*
   B. Genes *Pax*
   C. Factores de regulación de la miogénesis
   D. FCF
   E. Proteínas del *sonic hedgehog*

RESUMEN

- La epidermis comienza como una capa simple de ectodermo al cual se añade una capa simple superficial de células peridérmica: Conforme se añaden otras capas, tres tipos de células migran des de otras fuentes: 1) melanoblastos (células pigmentarias) proceden tes de la cresta neural, 2) células de Langerhans (células inmunole gicas) procedentes de precursores de la medula ósea, y 3) célulí de Merkel (mecanorrcceptorcs), probablemente de la cresta neura
  e\ p, n 0S trácl Los gj na p rov d e l 1
- En la epidermis de múltiples capas, las células no especializadas ¿ o j 0 ri la capa basal se diferencian conforme se desplazan a través de *h* se 0 diversas capas hacia la superficie de la epidermis. Las células prc m ita ducen cantidades crecientes de queratina y filagrina intracelulare: treír ésta última está implicada en las interconexiones de los queratoa El ti tos, la última en diferenciarse de las células epidérmicas.
  m i 0l
- La dermis se origina en las células mesodérmicas derivadas di p UC (dermatoma de los somitas. Las interacciones dérmico/epidérmic< ¿as ' son responsables de la formación de los derivados epidérmicos ce mo el pelo. En las glándulas mamarias, las influencias hormonalí son importantes en el desarrollo del sistema de conductos despuPRE(de que se ha inducido el epitelio ductal.
- El tejido esquelético surge del mesénquima ya sea de origen mes< dérmico o de la cresta neural. Hay dos subdivisiones principales *é* esqueleto: el esqueleto axial del tronco y el esqueleto apendicul; de los miembros.
  1- ¿f tél A.
- La organización fundamental de los componentes craneales de ′ Q columna vertebral guarda una estrecha asociación con la expresic D. de los genes que contienen homeobox. Sobrepuesta a esto se ei E. cuentra la inducción de algunos componentes del esqueleto axi;2. ¿C por parte de estructuras ectodérmicas subyacentes (por lo gener ncurales). Las vértebras individuales son estructuras complejas qi constan de componentes derivados de dos somitas adyacentes.
- El cráneo tiene dos subdivisiones: el neurocráneo, que rodea al d ~ rebro, y el viscerocráneo, que rodea a la cavidad oral. Al comieni D la base del neurocráneo (condrocráneo) está representada por v; ^ ríos juegos de cartílagos pares, que más adelante se transforman (3 *¡r* hueso. La mayoría de los huesos que rodean al cerebro están fo m¡< mados por hueso intramembranoso, que se diferencia directamen A. del mesénquima. El viscerocráneo también se deriva de componei B. tes cartilaginosos y membranosos.
  se A.
- Las fibras de músculo esquelético experimentan una serie de dif renciaciones a partir de los mioblastos mononucleares. Primero, fusionan para formar miotubos multinucleados y después madun hasta convertirse en fibras musculares esqueléticas. Las célul mononucleadas de reserva (células satélites) pueden proliferarg | fusionarse a las fibras musculares en crecimiento o sometidas a e c. tres mecánico.
  D. E. I k La D. sar
- El Pax-3 y el myf-5 (miembro de grupo del factor de transcripcu E.f MyoD) estimulan a las células miogénicas progenituras del tron£- ¿El para que formen mioblastos. Otros factores reguladores pueden a re£ tivar (por ejemplo, el El2) o inhibir (por ejemplo, el Id) las acci
  A' '

nes de los factores reguladores del músculo. Factores i crecimiento como el FCF y el factor-B de transformación del cr cimiento mantienen a las células miógenas en el ciclo celular. L

' C,I D. r E f

mioblastos se caracterizan por la expresión del MyoD, y los factores de crecimiento como el factor de crecimiento similar a la insulina promueven su fusión y diferenciación en miotubos, que expresan miogenina.

- Las primeras fibras musculares multinucleadas en formarse son miotubos primarios. Los miotubos secundarios se forman a su alrededor. La inervación por fibras nerviosas motoras es necesaria para la diferenciación completa de las fibras musculares. Durante el proceso de diferenciación, aparecen secuencialmente varios grupos de isoformas de subunidades de miosina y otras proteínas contráctiles en las fibras musculares.
- Los músculos esqueléticos de las extremidades y del tronco se originan en células precursoras de los somitas. La musculatura craneal proviene de los somitómeros. Los músculos dorsales y ventrales del tronco surgen de los precursores localizados en diferentes regiones de los somitas. Los músculos de las extremidades también se originan en las células de las regiones ventrolaterales de los so-mitas. Estas células migran hacia el interior de las yemas de las extremidades.
- lil músculo cardiaco surge del mesodermo csplácnico. Los cardiomiocitos difieren de las células musculares esqueléticas en que pueden entrar en división mitótica después de estar muy diferenciadas y contener filamentos contráctiles.

PREGUNTAS DE REPASO

1. ¿ Bajo cuál de estas condiciones se activan las células satélites del músculo?
   A. Crecimiento normal de las fibras musculares
   B. Regeneración de las fibras musculares
   C. Hipertrofia de las fibras musculares
   D. Todas las anteriores
   E. Ninguna de las anteriores
2. ¿Cuál de los componentes celulares de la epidermis es una avanzadilla del sistema inmunológico y funciona presentando antígenos a otras células inmunológicas?
   A. Células de Merkel
   B. Queratocitos
   C. Células básales
   D. Melanocitos
   E. Células de Langerhans
3. ¿Cuál de las siguientes estructuras es de origen mesodérmico?
   A. El tallo del pelo
   B. El conducto mamario
   C. La glándula sebácea
   D. El músculo piloerector
   E. Ninguna de las anteriores
4. La craneosinostosis es causada por una anomalía en el desarrollo de:
   A. El foramen magno
   B. Las suturas craneales
   C. La base del cráneo
   D. Las mandíbulas
   E. Ninguna de las anteriores
5. ¿En el desarrollo de la fibra muscular cuál de los factores reguladores de la miogénesis se expresa más tarde?
   A. Miogenina
   B. MyoD
   C. MRF-4
   D. myf-5
   E. Pax-3

6. En la bajada de la leche durante la lactancia, las células mioepiteliales se contraen en respuesta a:
   A. Progesterona
   B. Oxitocina
   C. Estrógenos
   D. Lactalbúmina
   E. Caseína

55\.¿Cuál componente de la piel en desarrollo determina la naturaleza del pelo que se forma o el grosor de la epidermis en el feto?

56\.Un varón tiene dos manchas de color marrón simétricas bilaterales de cerca de 8 mm de diámetro localizadas en la piel, aproximadamente a 8 cm por debajo de cada pezón. ¿Cuál es la explicación de ellas?

57\.¿Por qué no se encuentra hueso craneal sobre un área donde falta parte del cerebro?

10. ¿Cómo se determinó que la musculatura de las extremidades procede de los somitas?

REFERENCIAS

Piel

Adams JC, Watt FM: Changos in kcratinocyte adhesión during terminal differentiation: reduction in fibronectin binding precedes a_5 P, integrin loss from the cell surface, *Cell* 63:425-435, 1990.

Babler WJ: Embryologic development of epidermal ridgcs and their configurations, *Birth Defects* 27:95-112, 1991.

Chuong C-M *et al:* Early events during avian skin appendage regene-ration dependence on epithelial-mesenchymal interaction and order of molecular reappearance, *J Invest Dermatol* 107:639- 646,1996.

Cummins H: The topographic history of the volar pads (walking pads; Tastballen) in the human embryo, *Carnegie Contr Embryol* 113:103-126, 1929.

Duernberger H, Kratochwil K: Specificity of time interaction and ori-gin of mesenchymal cells in the androgen response of the embryo-nic mammary gland, *Cell* 19:465-471,1980.

Goldsmith LA, ed: *Physiology, biochemistry, and molecular biology ofthe skin,* 2a., ed; Nueva York, 1991, Oxford University.

Halata Z, Grim M, Christ B: Origin of spinal cord meninges, sheaths of peripheral nerves, and cutaneous receptors, including Merkel cells, *Anat. Embryol* 182:529-537,1990.

Holbrook KA: Structure and function of the developing human skin. En Goldsmith LA, ed.: *Physiology, biochemistry, and molecular biology ofthe skin,* 2a., ed; Nueva York, 1991, Oxford University Press, págs. 63-110.

Imagawa W *et ai:* Control of mammary gland development. En Kno-bil E, Neill J D, eds.: *The physiology of reproduction,* 2a., ed; Nueva York, 1994, Raven, págs. 1033-1063.

Jones PH, Harper S, Watt FM: Stem cell patterning and fate in human epidermis, *Cell* 80:83-93, 1995.

Kimura S: Embryologic development of flexión creases, *Birth Defects* 27:113-129, 1991.

Krey AK *et al:* Morphogenesis and malformations of the skin, NICHD/NIADDK research workshop, *J Invest Dermatol* 88: 464-473, 1987.

Millar S: The role of patterning genes in epidermal differentiation. En Cowin P, Klymkowsky MW, eds.: *Cytoskeletal-membrane interac-tions and signal transduction,* Austin, Texas, 1997, Landes Bios-cience, págs. 87- 102.

Polakowska RR *et al:* Apoptosis in human skin development morphogenesis, periderm, and stem cells, *Dev Dynam* 199:176- 188, 1994.

Sakakura T, Sakagami Y, Nishizuka Y: Dual origin of mesenchymal tissues participating in mouse mammary gland morphogenesis, *Dev Biol* 91:202-207, 1982. Saxod R: Ontogeny of the cutancous sensory organs, *Microscop Res Tech* 34:313-333, 1996. Sengel P: *Morphogenesis ofskin,* Cambridge, Mass, 1976, Cambridge University Press.

Esqueleto

Balling R *et al:* Development of the skeletal system, *Ciba Found Symp* 165:132-143, 1992.

Bosma JF, ed: *Symposium on development ofthe basicranium,* DHEW Pub No (NIH) 76-989, Washington, DC, 1976, US Government Printing Office.

Hall BK: Divide, accumulate, differentiate cell condcnsation in skeletal development revisited, *IntJDevel Biol* 39:881-893, 1995.

Hall BKThe evolution of connective and skeletal tissues. En Hinchlif-fe JR, Hurle JM, Summerbell D, eds.: *Developmental patterning of the vertébrate limb,* Nueva York, 1991, Plenum, págs. 303-311.

Hanken J, Hall BK, eds.: *The skull,* vol. 1, *Development,* Chicago, 1993, University of Chicago Press.

Horan GSB *et al:* Mutations in paralogous *Hox* genes result in over-lapping homcotic transformations of the axial skclcton: evidence for unique and redundant function, *Dev Biol* 169: 359-372, 1995.

Kessel M: Molecular coding of axial positions by *Hox* genes, *Semin Dev Biol* 2: 367-373, 1991.

Kessel M: Respecification of vertebral identities by retinoic acid, *Development* 115: 487-501, 1992.

Kessel M: Balling R, Gruss P: Variations of cervical vertebrac after expression of a *Hox-1.1* transgene in mice, *Cell* 61:301-308, 1990.

Liu YH *et al:* Premature suture closure and ectopic cranial bonc in mi-ce expressing msx2 transgenes in the development skull, *Proc Nati AcadSciUSA* 92:6137-6141,1995.

Monsoro-Burq A-H *et al:* Heterogeneity in the development ofthe vertebra, *Proc Nati Acad Sci USA* 91:10435-10439, 1994.

Rodan GA, Harada S-I:The missing bone, *Cell* 89:677-680, 1997.

Schierhom H:Ueber die Persistenz der embryonalen Schwanzknospe beim *Mcnschen, Anat Anz* 127:307-337, 1970.

Sensenig EC: The early development ofthe human vertebral column, *Carnegie Contr Embryol* 33:21-42, 1949.

Theiler K: Vertebral malformations, *AdvAnat Embiyo! Cell Biol* 112: 1 -99, 1988.

Verbout AJ: The development of the vertebral column, *Adv Anat Embryol Cell Biol* 90:1 -122, 1985.

Vortkamp A *et al:* Regulation of rate of cartilage differentiation by In-dian hedgehog and PTH-rclated protein, *Science* 273:613-622, Í996.

Músculo

Arnold H-H, Braun T: Targeted inactivation of myogenic factor genes reveáis their role during mouse myogenesis: a review, *Int J Dev Biol* 40:345-363, 1996.

Christ B: Entwicklung und Biologie des Bewegungsapparates. En Staubesandj, ed.: *Benning hoff Makroskopische und mitroskopisc-beAnatomie des Menschen,* Munich, 1985, Urban & Schwarzen-berg, págs. 167-180.

Christ B, Cihák R, eds *Development and regeneration of skeletal mus-des,* Basel, Suiza, 1986, Karger.

Christ B, Jacob M, lacob HJ: On the origin and development of the ventrolatcral abdominal muscles in the avian embryo an experimental and ultrastructural study, *Anat Embryol* 166:87-102, 1983.

Christ B *et al:* The somitc-muscle relationship in the avian embryo. En Hinchliffc JR, Hurle JM, Summerbell D, eds.: *Developmental patterning of the vertébrate limb,* Nueva York, 1991, Plenum, págs. 265-271."

Hans-Henning A, Braun T: Targeted inactivation of myogenic factor genes reveáis their role during mouse myogenesis: a review, *Int J Dev Biol* 40:345-363, 1996.

Kieny M *et al:* Origin and development of avian skeletal musculatu-rc, *Reprod Nutr Dev* 28(3B):673-686, 1988.

Ludolph DC, Konieczny SF: Transcription factor families: muscling in on the myogenic program, *FASEB J* 9:1595- 1604, 1995.

Maroto M *et al:* Ectopic Pax-3 activates MyoD and myf-5 expression in embryonic mesoderm and neural tissue, *Cell* 89: 139-148,1997.

Noden DM: The embryonic origins of avian cephalic and cervical muscles and associated connective tissues, *AmJAnat* 168: 257-276, 1983.

Orson EN: Signal transduction pathways that regúlate skeletal muscle gene expression, *Mol Endocrino!* 7:1369-1378, 1993.

Olson EN, Rosenthal N: Homeobox genes and muscle patterning, *Cell* 79:9-12, 1994.

Ott M-0 *et al:* Early expression ofthe myogenic regulatory gene, *myf-s,* in precursor cells of skeletal muscle in the mouse embryo, *Development* 111: 1097- 1107, 1991.

Rong PM *et al:* The neural tube/notochord complex is necessary for vertebral but not limb and body wall striated muscle differentiation, *Development* 115:657-672, 1992.

Rumyantsev pp: *Cardiomiocitos en los procesos de reproducción, diferenciación y regeneración* (en Ruso). Leningrado, 1982, Nauka.

Sanes JR, Donoghue MJ, Merlie JP: Positional differences among adult skeletal muscle fibers. En Kelly AM, Blau HM, eds. *Neuro-muscular development and disease,* Nueva York, 1992, Raven, págs. 195-209.

Sasson D: Myogenic regulatory factors: dissecting their role and regulation during vertébrate embryogenesis, *Dev Biol* 156:11-23, 1993.

Sassoon D *et al:* Expression of two myogenic regulatory factors myo-genin and MyoDl during mouse embryogenesis, *Nature* 341:303-307, 1989.

Tajabkhsh S *et al:* Redefining the genetic hierarchics controlling skeletal myogenesis, *Cell* 89:127-138, 1997.

v

DESARROLLO DE LAS EXTREMIDADES

Las extremidades son estructuras cuyo propósito casi exclusivo son las funciones mecánicas: el movimiento y la fuerza. Estas funciones se realizan gracias al desarrollo coordinado de varios componentes tisulares. Ninguno de los tejidos de una extremidad adquiere su forma si no está en relación con otros tejidos con los cuales está asociado. La extremidad se desarrolla como un todo de acuerdo con un plano maestro que se revela de forma secuencial en cada etapa sucesiva de la formación del órgano. Muchos de los factores que controlan el desarrollo de los miembros no pueden verse mediante la simple inspección de la morfología, sino que deben demostrarse experimentalmente o con la localización de moléculas. A pesar de los avances recientes en la comprensión de las bases moleculares de las interacciones tisulares que controlan el desarrollo de los miembros, muchos interrogantes fundamentales siguen sin respuesta; por ejemplo: ¿qué da comienzo al desarrollo de una extremidad?, ¿qué determina la identidad individual de los dedos? y ¿cómo termina convirtiéndose en un brazo o una pierna una extremidad en desarrollo? Las anomalías de los miembros son frecuentes y muy visibles. Hoy se sabe que muchas de ellas son el resultado de trastornos en interacciones celulares o moleculares específicas fundamentales para el desarrollo de la extremidad. Éstas se examinan en la Correlación clínica 9-1, que se encuentra al final del capítulo.

COMIENZO DEL DESARROLLO DE LA EXTREMIDAD

La formación de una extremidad comienza en una época relativamente tardía del desarrollo embrionario con la activación de un grupo de células mesenquimatosas en el **mesodermo somático** de la **placa lateral** (figura 9-1). Aún no se comprende del todo el estímulo inicial para el desarrollo de las extremidades, ni el origen tisular de aquél, aunque hay pruebas de que la secreción localizada del **factor 8 de crecimiento de los fibroblastos (FGF-8)** es un importante factor del mismo. El estímulo para la formación de la extremidad puede a su vez depender de la acción local del **ácido retinoico.** Si se inhiben la síntesis y la acción local del ácido retinoico, los miembros no se forman. Si en el mesoder-mo del flanco se implanta una pequeña cápsula que contiene FGF-8, allí se desarrollará un miembro adicional. A pesar de estos avances, todavía falta mucho para entender cómo se activa la formación de los miembros y por qué se forman donde lo hacen.

Los primordios mesodérmicos de las extremidades se forman en zonas definidas situadas por debajo de una ancha banda de ectodermo engrosado que ocupa la cara ventrolateral del embrión (figura 5-30). En las primeras etapas del desarrollo de los miembros el mesodermo de la extremidad es el principal motor del desarrollo. Influye sobre el

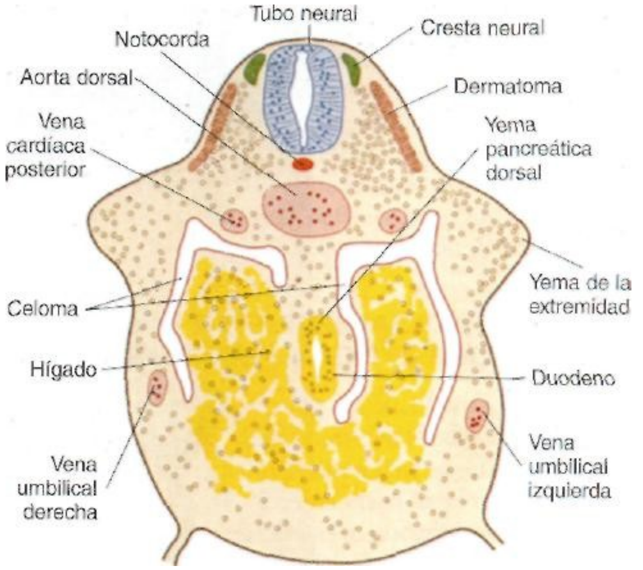


Figura 9-1 Corte transversal a nivel del tronco en una etapa inicial del desarrollo de las yemas de los miembros, donde se muestra la posición de la yema de la extremidad en relación con la del somita (dermatoma) y las otras estructuras principales. La yema de la extremidad es una evaginación de la pared del cuerpo (mesodermo de la placa lateral).

ectodermo suprayacente para que se convierta en una parte funcional de un primordio interactivo mesodérmico-ectodérmico que cuenta con la información suficiente para que se desarrolle un miembro aun si se le aisla del resto del cuerpo (es por así decirlo, un **sistema de autodiferenciación).**

La importancia del mesodermo primario del miembro se demostró hace mucho tiempo con experimentos de trasplante en embriones de anfibios. Si se quita el mesodermo primario del miembro, éste no se forma. No obstante, si se trasplanta el mismo mesodermo al flanco de un embrión, crece un miembro supernumerario en ese lugar. Por el contrario, si se quita el ectodermo que cubre el mesodermo del miembro y se pone un nuevo ectodermo para tapar el defecto, el miembro se forma. Si el ectodermo que se extirpó de la zona se injerta en el flanco, no se forma un miembro supernumerario. Estos experimentos muestran que en la *etapa inicial* del desarrollo de las extremidades, el mesodermo es el portador primario del plan maestro de construcción del miembro y el ectodermo siempre es un participante secundario del sistema.

En unos pocos casos, los individuos nacen sin uno o en ocasiones sin todos los miembros **(amelia),** como se ve en la figura 9-2. En ocasiones, este problema refleja un trastorno en la producción de las moléculas normales de activación o de señal necesarias para que se inicie el desarrollo de las extremidades o de los receptores celulares de estas moléculas.

PROPIEDADES REGULADORAS Y DETERMINACIÓN AXIAL

El primordio incipiente de la extremidad es un sistema de alta regulación, que tiene propiedades muy similares a las que se describieron para el embrión en segmentación (pág. 46). Estas propiedades pueden resumirse con los siguientes experimentos (figura 9-3):

58. Si se elimina una parte del primordio de una extremidad, el resto se reorganiza y forma la extremidad completa.
59. Si el primordio de una extremidad se divide en dos mitades y se impide que se fusionen, cada una da lugar a una extremidad completa (fenómeno de gemación).
60. Si se yuxtaponen dos mitades equivalentes de un primordio de extremidad, se forma un miembro completo.
61. Si se superponen dos segmentos equivalentes de extremidad, se reorganizan para formar un solo miembro *{véase* sección en Embriones tetraparentales, pág. 47).

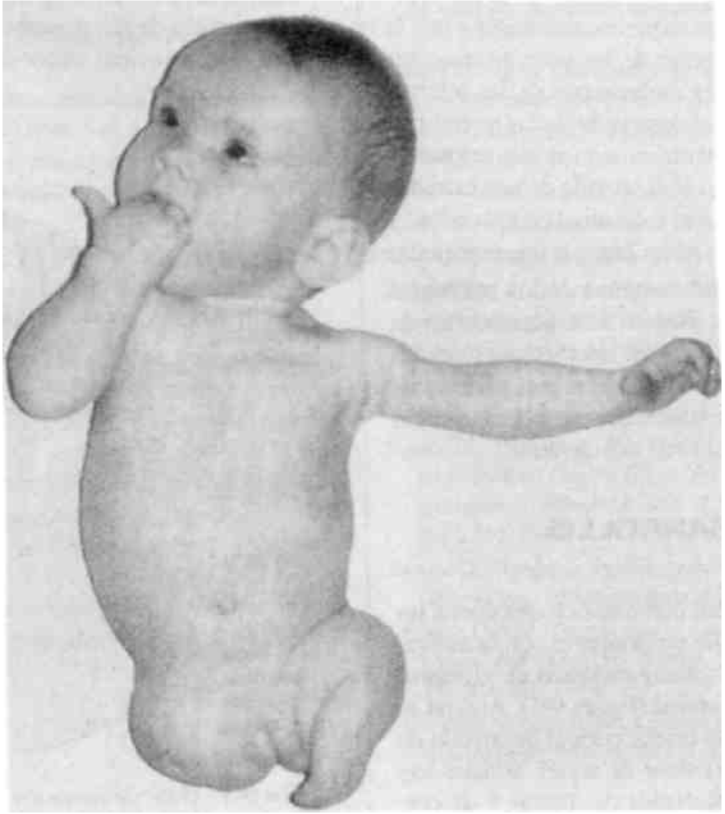


Figura 9-2 Amelia de la extremidad inferior derecha en un bebé. A pesar de la ausencia del pie, la pierna izquierda contiene un segmento superior y uno inferior (tomado de Connor JM, Ferguson-Smith MA: *Essential medical genetics,* 3a. ed., Oxford, Inglaterra, 1991, Blackweii Scientific).

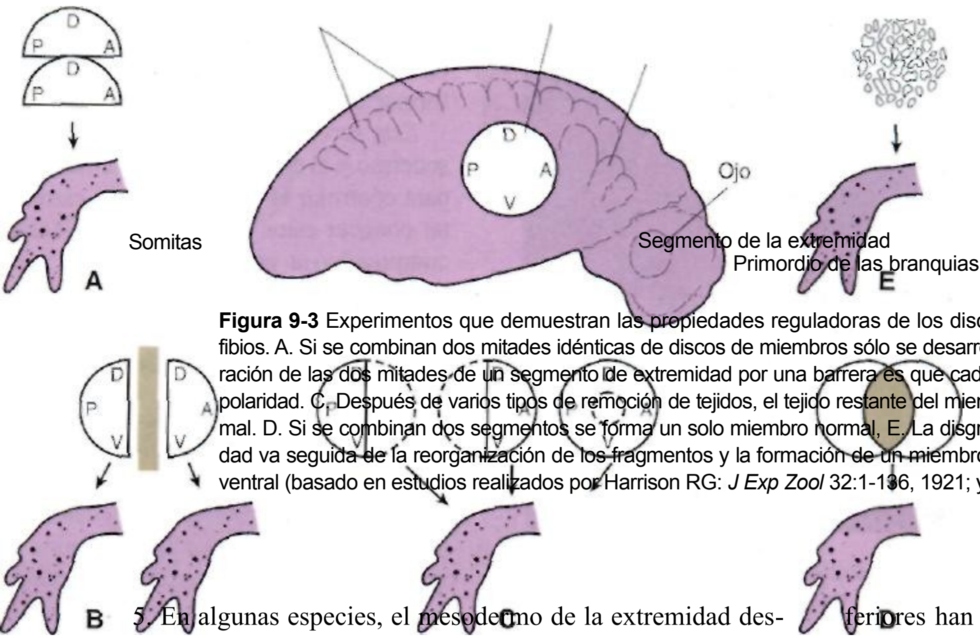


Figura 9-3 Experimentos que demuestran las propiedades reguladoras de los discos de las extremidades en embriones de anfibios. A. Si se combinan dos mitades idénticas de discos de miembros sólo se desarrolla una extremidad. B. El resultado de la separación de las dos mitades de un segmento de extremidad por una barrera es que cada mitad forma un miembro normal de la misma polaridad. C. Después de varios tipos de remoción de tejidos, el tejido restante del miembro se regula para formar una extremidad normal. D. Si se combinan dos segmentos se forma un solo miembro normal. E. La disgregación mecánica de un segmento de extremidad va seguida de la reorganización de los fragmentos y la formación de un miembro normal. *A:* anterior, *D:* dorsal, *P:* posterior, *V:* ventral (basado en estudios realizados por Harrison RG: *J Exp Zool* 32:1-136, 1921; y Swett FH: Ü *Rev Biol* 12:322-339, 1937).

5. En algunas especies, el mesodermo de la extremidad después de ser disgregado puede reorganizarse y formar un miembro completo. La organización de una extremidad está orientada a la definición de tres ejes lineales basada en el sistema de coordenadas cartesianas. El eje anteroposterior* va desde el primer dedo (anterior) hasta el quinto (posterior). El dorso de la mano o del pie se llama región dorsal y la palma de la mano o la planta del pie es la región ventral. El eje proximodistal se extiende desde la base del miembro hasta la punta de los dedos.

Los experimentos que implican el trasplante y la rotación de los primordios de las extremidades en los vertebrados inferiores han demostrado que estos ejes se fijan en un orden secuencial: anteroposterior, dorsoventral y proximodistal. Antes de que se especifiquen los tres ejes, el primordio de un miembro izquierdo puede convertirse en un miembro derecho normal con sólo girarlo con respecto a los ejes normales del cuerpo. Estos ejes son importantes como puntos de referencia durante la morfogénesis. Las evidencias sugieren una secuencia similar en la definición de los ejes en otros primordios, como los de la retina y el oído interno.

FORMACIÓN Y EVAGINACIÓN DE LA YEMA DE LA EXTREMIDAD

Poco después de su definición inicial, el primordio de la extremidad comienza a hacer relieve en la pared del cuerpo (al final del primer mes para la extremidad superior en los seres humanos [figura 9-4]). En esta etapa la yema del miembro consiste en una masa de células mesodérmicas de similar aspecto cubiertas por una capa de ectodermo. A pesar de su estructura en apariencia sencilla, la yema del miembro contiene suficiente información intrínseca para guiar su desarrollo, ya que si el miembro de un mamífero se trasplanta a otra región del cuerpo o se cultiva *in vitro,* da lugar a la formación de un miembro.

---

* Debido a las diferentes utilizaciones de los nombres de los ejes, algunos embriólogos humanos estarían en desacuerdo con la terminología axial que se utiliza aquí. De acuerdo con la terminología estricta que se usa en la embriología humana, *anterior* significa "ventral", y *posterior* significa "dorsal". No obstante, la terminología axial que usamos en este capítulo (según la cual *anterior* significa "craneal" y *posterior* significa "caudal") se usa de forma tan uniforme en la bibliografía sobre embriología experimental y comparada de forma que el estudiante que consultase la bibliografía original sobre el desarrollo de los miembros encontraría muy confuso el empleo de la terminología axial humana.

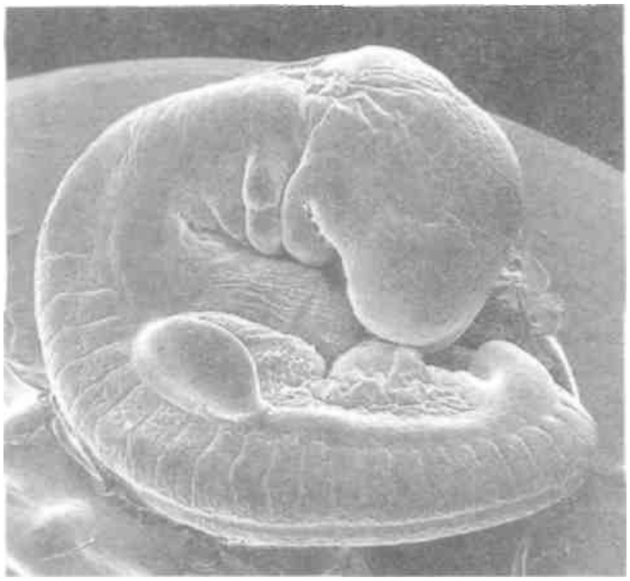


Figura 9-4 Microfotografía electrónica de barrido de un embrión humano de **34 días de edad** (5 mm) con 34 pares de somitas. Hacia la región izquierda inferior, el brazo derecho hace relieve sobre el cuerpo (tomado de Jirásek JE: *Atlas of human prenatal morphogenesis,* Amsterdam, 1983, Martinus Nijhoff).

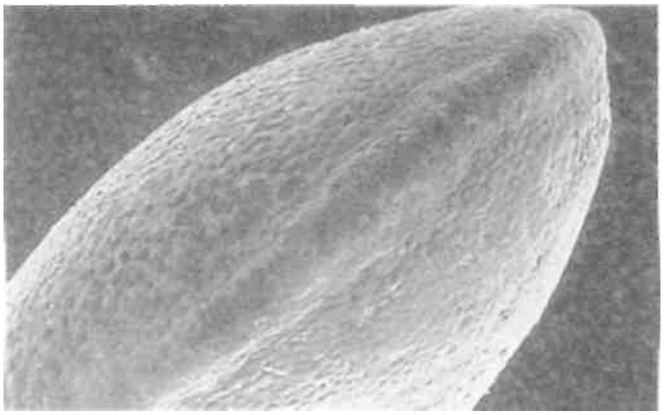


Figura 9-5 Microfotografía electrónica de barrido de la yema aplanada de un miembro de un embrión humano que muestra la cresta apical ectodérmica prominente que discurre sobre el borde apical (tomado de Kelley RO, Fallón JF: *Dev Biol* 51: 241 -256, 1976).

Una característica distintiva es la presencia de una cresta de ectodermo engrosado **(cresta apical ectodérmica)** localizada a lo largo del plano anteroposterior del vértice de la yema del miembro (figura 9-5). Durante todo el tiempo en que la cresta apical ectodérmica está presente, las regiones de la yema a partir de las cuales se forman la mano y el pie tienen forma de aleta, con la cresta apical localizada a lo largo del borde de la misma (figura 9-6). Los experimentos han demostrado que la cresta ectodérmica apical interactúa con el mesodermo subyacente de la yema del miembro para promover el crecimiento de la extremidad en desarrollo. Otros aspectos del desarrollo del miembro, como la morfogénesis (el desarrollo de la forma), están bajo la dirección de la información contenida en el mesodermo.

Esta sección define muchas de las formas en que el mesodermo y el ectodermo de la yema del miembro interactúan para controlar el desarrollo de la extremidad. Es fundamental conocer estos mecanismos del desarrollo con el fin de comprender la génesis de diversas malformaciones de los miembros.

Cresta apical ectodérmica

La cresta apical ectodérmica en los seres humanos es una formación epitelial de múltiples capas (figura 9-7) caracterizada por la presencia de numerosas uniones comunicantes (gap junctions) a través de las cuales las células se interconectan. Una lámina basal se interpone entre la cresta apical y las células del mesodermo subyacente.

Aunque desde hace muchos años se ha conocido la morfología de la cresta apical ectodérmica, su papel en el desarrollo del miembro solo se comprendió cuando se la sometió a análisis experimental. La remoción de la cresta apical tiene como resultado una detención del desarrollo de la extremidad que lleva a que ésta quede bloqueada en su región distal (figura 9-8). En el pollo mutante *amélico,* el desarro-

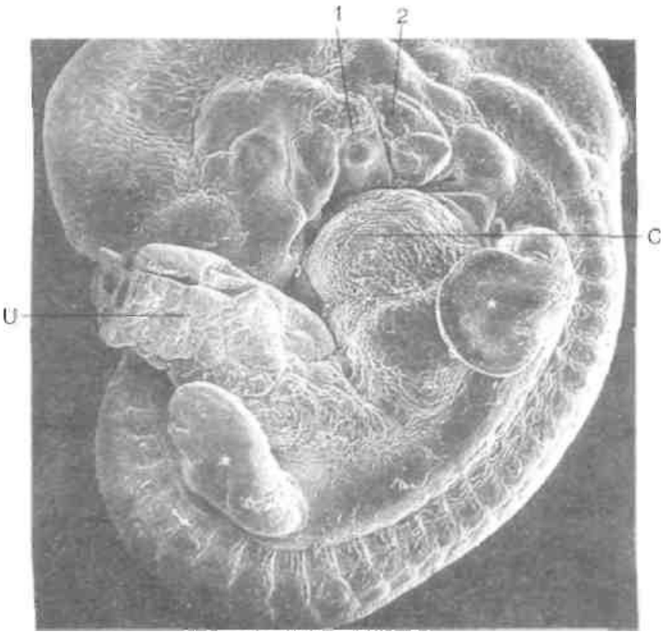


Figura 9-6 Microfotografía electrónica de barrido de un embrión humano de **40 días de edad** (10 **mm).** Las gemas del brazo y la pierna *(asteriscos)* están en la etapa de aleta aplanada. C: corazón, *U:* cordón umbilical, *1* y 2, primero y segundo arcos branquiales (tomado de Jirásek *JE: Atlas of human prenatal morphogenesis,* Amsterdam, 1983, Martinus Nijhoff).

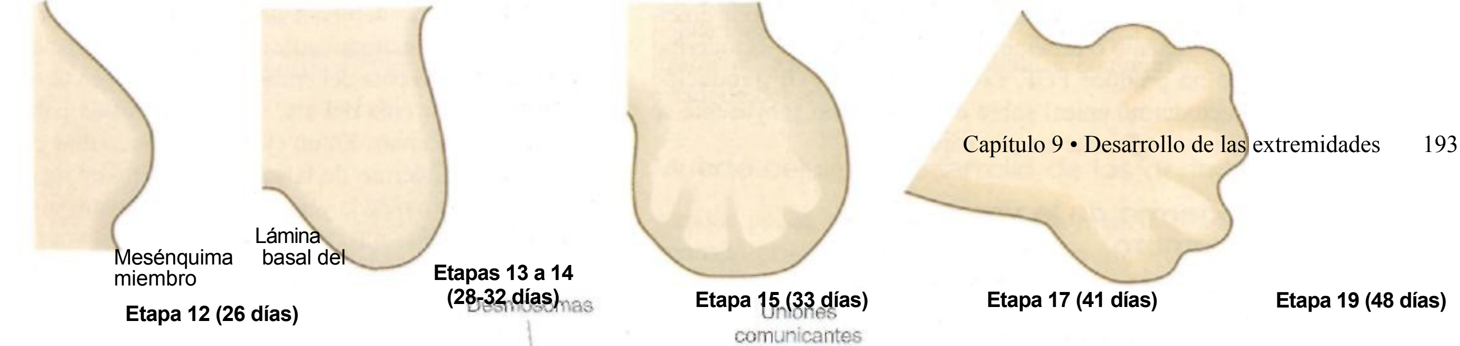
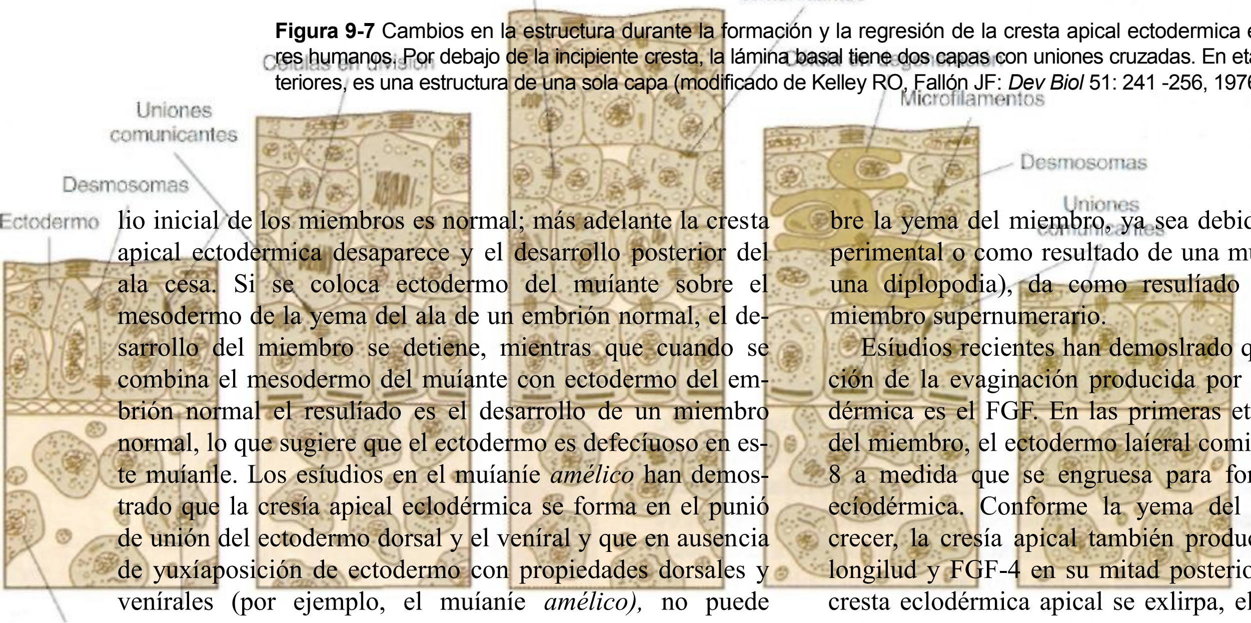


Lámina
basal del
Mesénquima
miembro
Etapa 12 (26 días)
Etapas 13 a 14
(28-32 días)
Etapa 15 (33 días)
Etapa 17 (41 días)
Etapa 19 (48 días)

Figura 9-7 Cambios en la estructura durante la formación y la regresión de la cresta apical ectodermica en los seres humanos. Por debajo de la incipiente cresta, la lámina basal tiene dos capas con uniones cruzadas. En etapas posteriores, es una estructura de una sola capa (modificado de Kelley RO, Fallón JF: *Dev Biol* 51: 241 -256, 1976).


Desmosomas
Uniones
comunicantes
Células en división
Uniones
comunicantes
Desmosomas
Ectodermo
Microfilamentos
Desmosomas
Uniones
comunicantes

lio inicial de los miembros es normal; más adelante la cresta apical ectodermica desaparece y el desarrollo posterior del ala cesa. Si se coloca ectodermo del mutante sobre el mesodermo de la yema del ala de un embrión normal, el desarrollo del miembro se detiene, mientras que cuando se combina el mesodermo del mutante con ectodermo del embrión normal el resultado es el desarrollo de un miembro normal, lo que sugiere que el ectodermo es defectuoso en este mutante. Los estudios en el mutante *amélico* han demostrado que la cresta apical ectodérmica se forma en el punto de unión del ectodermo dorsal y el ventral y que en ausencia de yuxtaposición de ectodermo con propiedades dorsales y ventrales (por ejemplo, el mutante *amélico),* no puede mantenerse una cresta apical ectodermica. Por el contrario, la presencia de una cresta apical ectodérmica adicional sobre la yema del miembro, ya sea debida a un trasplante experimental o como resultado de una mutación (por ejemplo, una diplopodia), da como resultado la formación de un miembro supernumerario.

Estudios recientes han demostrado que la señal de activación de la evaginación producida por la cresta apical ectodérmica es el FGF. En las primeras etapas de la formación del miembro, el ectodermo lateral comienza a producir FGF-8 a medida que se engruesa para formar la cresta apical ectodérmica. Conforme la yema del miembro empieza a crecer, la cresta apical también produce FGF-2 en toda su longitud y FGF-4 en su mitad posterior (figura 9-15). Si la cresta ectodérmica apical se extirpa, el crecimiento del mesodermo de la yema del miembro puede mantenerse con la aplicación local ya sea de FGF-2 o de FGF-4. Otros estudios han demostrado que en mutantes caracterizados por crecimiento deficiente o ausente de la extremidad, el ectodermo mutante no produce FGF. Los efectos del FGF producido por el ectodermo apical sobre el mesodermo subyacente se explican más adelante en este capítulo.

Mesodermo de la yema inicial del miembro

Estructura y composición

El mesodermo de la yema inicial de la extremidad está compuesto por células mesenquimatosas homogéneas irrigadas por una red vascular bien desarrollada. Las células mesenquimatosas están embebidas en una matriz formada por una malla laxa de fibras de colágeno y sustancia granular, en cuya composición entran grandes proporciones de ácido hialurónico y glucoproteínas. No hay nervios en la yema inicial de la extremidad.

No es posible distinguir los diferentes tipos celulares en el interior del mesénquima de la yema inicial sólo por su morfología. No obstante, están presentes células mesenquimatosas de diversas procedencias (figura 9-10). Al principio, el mesénquima de la yema de la extremidad está formado exclusivamente por células derivadas del mesodermo de la placa lateral. Estas células darán lugar al esqueleto, el tejido conectivo y algunos vasos sanguíneos. Las células mesenquimatosas derivadas de los somitas migran hacia la yema de la extremidad como precursores de las células musculares. Otra población de células migratorias es la de la cresta neural, que termina formando las células de Schwann de los nervios y las células pigmentarias **(melanocitos).**

Interacciones mesodermo-ectodermo y función del mesodermo en la morfogénesis de las extremidades

El desarrollo de las extremidades se produce como resultado de las continuas interacciones entre los componentes mesodérmico y ectodérmico de la yema. El ectodermo estimula el crecimiento de la yema del miembro porque promueve la mitosis e impide la diferenciación de las células del mesodermo distal situado debajo de él. Aunque la cresta apical promueve el crecimiento, su propia existencia está a su vez controlada por el mesodermo. Si se trasplanta una cresta apical de un miembro en desarrollo al mesodermo de una yema inicial del ala, la extremidad experimenta crecimiento normal hasta que se termina la morfogénesis. Sin embargo, si un mesodermo viejo de una extremidad en desarrollo se cubre con ectodermo apical de una yema joven, el desarrollo del miembro se detiene en el momento apropiado a la edad del mesodermo y no a la del ectodermo.

Se han efectuado experimentos de trasplantes recíprocos para demostrar que la forma general de la extremidad está determinada por el mesodermo y no por el ectodermo. Esto queda demostrado de manera evidente en los experimentos realizados en aves debido a las grandes diferencias que existen entre ambas extremidades. Por ejemplo, si el mesodermo de la yema de la pata del embrión del pollo se cubre con ectodermo de la yema del ala, se desarrolla una pata normal cubierta de escamas. En un ejemplo un poco más complejo, si se pone ectodermo de la yema de la pata de un pollo sobre el mesodermo de la yema del ala de un pato, se forma un ala de pato cubierta con plumas de pollo. Estos experimentos, que en ocasiones Yran 'trnpWcaéo \a icaWz'acwTi ée "mosaicos de los componentes de las yemas de las extremidades de aves y mamíferos, muestran que la morfología general de la extremidad la determina el componente mesodérmico, no el ectodermo. Además, las características regionales de los derivados ectodermicos (por ejemplo, pelo del cuero cabelludo

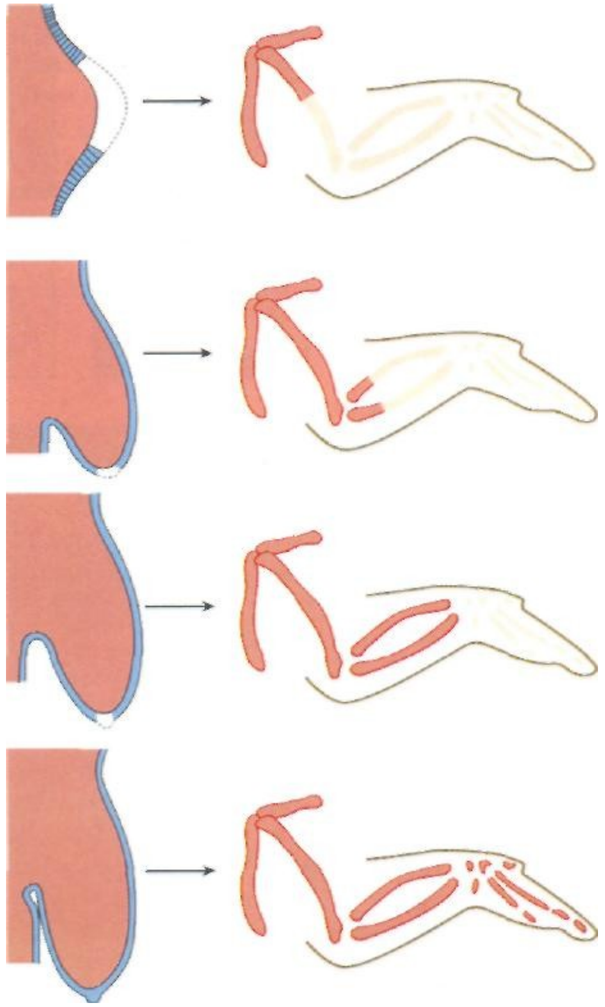


Figura 9-8 *Tres esquemas principales.* Efecto de la extirpación de la cresta ectodérmica apical en etapas sucesivas del desarrollo del ala de las aves. Cuanto más madura es el ala, mayor es el número de elementos esqueléticos que se forman tras la extirpación de la cresta. Las estructuras que faltan se muestran en un color más claro. *Abajo,* desarrollo normal del ala intacta (basado en Saunders JW: *J Exp Zool* 108: 363-403, 1948).

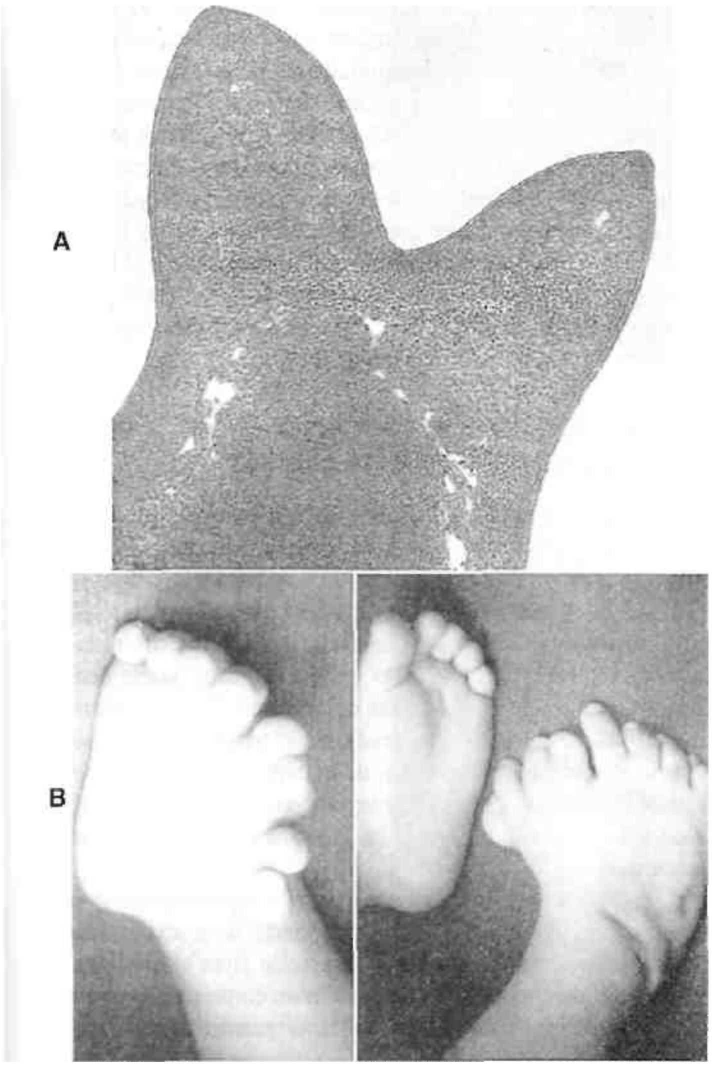


Figura 9-9 A. Duplicación del ala de un pollo con eudiplopodia. Por la influencia de la cresta apical ectodérmica se forma una yema de miembro supernumeraria, B. diplopodia en un bebé humano. Vistas ventral y dorsal del pie derecho, en el cual se ha producido la duplicación a lo largo del eje anteroposterior (A, tomado de Goetnick P: *Dev Biol* 10:71 -79, 1964. B, cortesía de D. Hootinck, Buffalo, NY).

en vez de pelo corporal en el caso de los mamíferos) también están bajo el dictado del mesodermo. Sin embargo, los experimentos de injertos cruzados entre especies muestran que la naturaleza de los derivados ectodérmicos formados (por ejemplo, pelo en vez de plumas) es la adecuada a la de la especie de la cual proviene el ectodermo.

La **polidactilia** es una afección caracterizada por la existencia de dedos supernumerarios y existe como mutante en las aves. Los experimentos de trasplantes recíprocos entre mesodermo y ectodermo han demostrado que el defecto es inherente al mesodermo y no al ectodermo. La polidactilia en seres humanos (figura 9-11) por lo general se hereda como un rasgo genético recesivo y es común encontrarla en poblaciones en las cuales la reserva genética total está relativamente restringida, como algunas comunidades Amish estadounidenses.

Muerte celular y desarrollo de los dedos

Aunque pueda parecer paradójico, la **muerte celular** programada genéticamente **(apoptosis)** es importante para el desarrollo de numerosas estructuras corporales. En el miembro superior se hace muy evidente en la futura región axilar, entre el radio y el cubito y en los espacios interdigitales (figura 9-12). Los experimentos en embriones de aves han mostrado que, hasta cierta etapa, las células mesodérmicas programadas para morir pueden no hacerlo si se las trasplanta a áreas en las cuales la muerte celular no suele suceder. No obstante, después de cierto tiempo, el "reloj de la muerte" se había fijado (un ejemplo de determinación) y ya no fue posible recuperar dichas células.

Conforme prosigue el desarrollo de la extremidad, aparecen cambios en la cresta ectodérmica apical. En vez de disponerse en continuidad alrededor de todo el vértice de la extremidad, la cresta comienza a fragmentarse, quedando segmentos de epitelio engrosado de la cresta en las zonas que cubren los radios digitales. Entre los dedos, la cresta regresa (figura 9-12 A). A medida que los primordios de los dedos continúan creciendo hacia fuera, la muerte celular esculpe los espacios interdigitales (figura 9-12 C). Numerosas moléculas importantes para el desarrollo, incluidas las **proteínas morfogenéticas óseas 2 (BMP-2), BMP-4, y BMP-7,** la **Msx-1** y un receptor del ácido retinoico se expresan en las células mesodérmicas interdigitales. Aún no se conoce el mecanismo exacto de la muerte de las células interdigitales, pero están comenzando a aclararse algunos elementos del proceso. El adelgazamiento de la cresta apical ectodérmica que cubre las áreas interdigitales parece reducir la cantidad de FGF transmitida al mesénquima interdigital y sirve como un primer paso en el proceso de la apoptosis. Si se añaden FGF-2 o FGF-4 al mesénquima interdigital, se inhibe la muerte celular. Algunos investigadores afirman que las BMP, en especial la BMP-4, también forman parte de la señal que conduce a la muerte celular, no sólo en la región interdigital sino en otras partes del cuerpo.

Si la muerte de las células interdigitales no se produce, una membrana de tejido blando conecta los dedos por ambos lados; ésta es la base del desarrollo normal de los pies palmeados en las aves palmípedas, como los patos, y de la formación anómala de la **sindactilia** (figura 9-13 A) en los seres humanos. No se encuentra BMP en el mesodermo interdigital de los pies de los patos en desarrollo, aunque sí se encuentra muerte celular en otras zonas de la extremidad del pato.

Todos los dedos humanos contienen tres segmentos falángicos con excepción de los primeros dedos (pulgares y dedos gordos), que sólo tienen dos segmentos. Algunos inves-

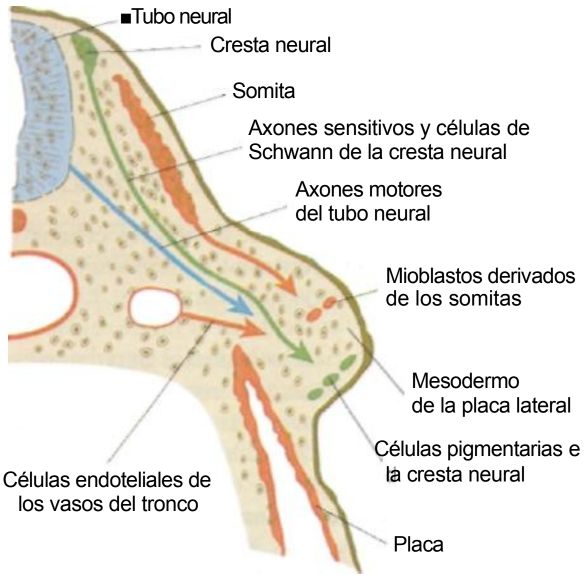

■Tubo neural
Cresta neural
Somita
Axones sensitivos y células de Schwann de la cresta neural
Axones motores del tubo neural
Mioblastos derivados de los somitas
Mesodermo de la placa lateral
Células pigmentarias e la cresta neural
Células endoteliales de los vasos del tronco
Placa

Figura 9-10 Diferentes tipos de células que invaden la yema de la extremidad.

tigadores han atribuido el desarrollo de los primeros dedos bifalángicos a las acciones de una pequeña zona de muerte celular que probablemente existe en la punta del primordio del primer dedo. En raras ocasiones nace un individuo que tiene un pulgar con tres falanges (figura 9-13 B), que podría relacionarse con la ausencia de la muerte celular normal que tiene lugar en la punta del primordio del pulgar.

Zona de actividad polarizante y señales morfogenéticas

En los experimentos que han investigado la muerte celular morfogenética, los investigadores han injertado células mesodérmicas de la base posterior de la yema del ala de las aves en el borde anterior. El resultado de esta manipulación es la formación de un ala supernumeraria que era la imagen en espejo del ala normal (figura 9-14). Muchas investigaciones posteriores han demostrado que esta región posterior, llamada **zona de actividad polarizante (ZAP),** actúa como un centro emisor de señales y determina la organización de la extremidad a lo largo de su eje anteroposterior. Se ha demostrado que la señal es el *sonic hedgehog,* una molécula mediadora de varias interacciones tisulares en el embrión (tabla 5-3). Como se verá en la siguiente sección, el *sonic hedgehog* no sólo organiza los tejidos a lo largo del eje anteroposterior, sino que también mantiene la estructura y la función de la cresta apical ectodérmica. En ausencia de la ZAP o del *sonic hedgehog* la cresta apical involuciona.

Los experimentos de injertos cruzados entre especies han demostrado que las yemas de las extremidades de los mamíferos (incluidos los seres humanos) también contienen una ZAP funcional. Una ZAP trasplantada actúa sobre la cresta ectodérmica apical, donde suscita una respuesta de crecimiento en las células mesenquimatosas situadas por debajo de la región de la cresta adyacente a la ZAP trasplantada. Tan sólo 50 células de la ZAP pueden estimular la formación de una extremidad supernumeraria. Otras estructuras, como los fragmentos del nodo de Hensen, la notocorda e incluso las yemas de las plumas, pueden estimular la formación de miembros supernumerarios si se injertan en eí borde anterior de la extremidad. Desde que se hicieron estos experimentos, se ha demostrado que todos los tejidos implantados son fuente de *sonic hedgehog.*

Modelo de control morfogenético de la extremidad en desarrollo

La gran cantidad de datos sobre la expresión de los genes durante los últimos tres o cuatro años, junto con una sólida base de datos aportados por la embriología experimental, permite la construcción de un modelo tentativo para explicar el control morfogenético del desarrollo de la extremidad. Al parecer, el desarrollo de las extremidades se inicia debido a la liberación de moléculas de activación (posiblemente el FGF-8) desde regiones situadas en el tronco. El resultado exacto de esta señal inductiva es la expresión de FGF-8 en el ectodermo que cubre la futura extremidad y su localiza-ción sólo en la región donde se formará la cresta apical ectodérmica.

Durante estas primeras etapas, antes de que haya ninguna evaginación detectable que corresponda a la extremidad, unos hechos importantes en el desarrollo fijan el eje dorsoventral del campo morfogenético. En un comienzo, el mesodermo contiene información sobre el patrón dorsoventral, pero ésta pronto se transfiere al ectodermo. Después, en el ectodermo del dorso del miembro se desarrolla un centro de señales morfogenéticas caracterizado por la expresión de Wnt-7a (tabla 9-1). El Wnt-7a induce la expresión del *Lmx 1,* un gen portador de homeobox en el mesodermo dorsal subyacente y casi al mismo tiempo el ectodermo ventral comienza a expresar En-1 (figura 9-15 A). Esta combinación de acontecimientos moleculares instruye al mesodermo de la futura yema de la extremidad a que adopte una posición dorsal bajo la influencia del Wnt-7a o ventral bajo la influencia del En-1. Éste último parece inhibir la expresión del Wnt-7a en los tejidos ventrales.

De una forma aún no aclarada, el ectodermo situado en la frontera entre el ectodermo dorsal y el ventral de la extremidad se engruesa para formar la cresta apical ectodérmica. El ectodermo dorsal incipiente expresa un gen llamado *radical fringe.* La cresta apical ectodérmica forma el límite entre las células que expresan *radical fringe* y las que no lo hacen. Como sucede con el Wnt-7a, el En-1 inhibe la expresión del gen *radical fringe* en los tejidos ventrales. Las células de la cresta apical ectodérmica precoz expresan varios genes, como FGF-2, FGF-4, FGF-8, BMP-2, BMP-4 y Msx-2. Se

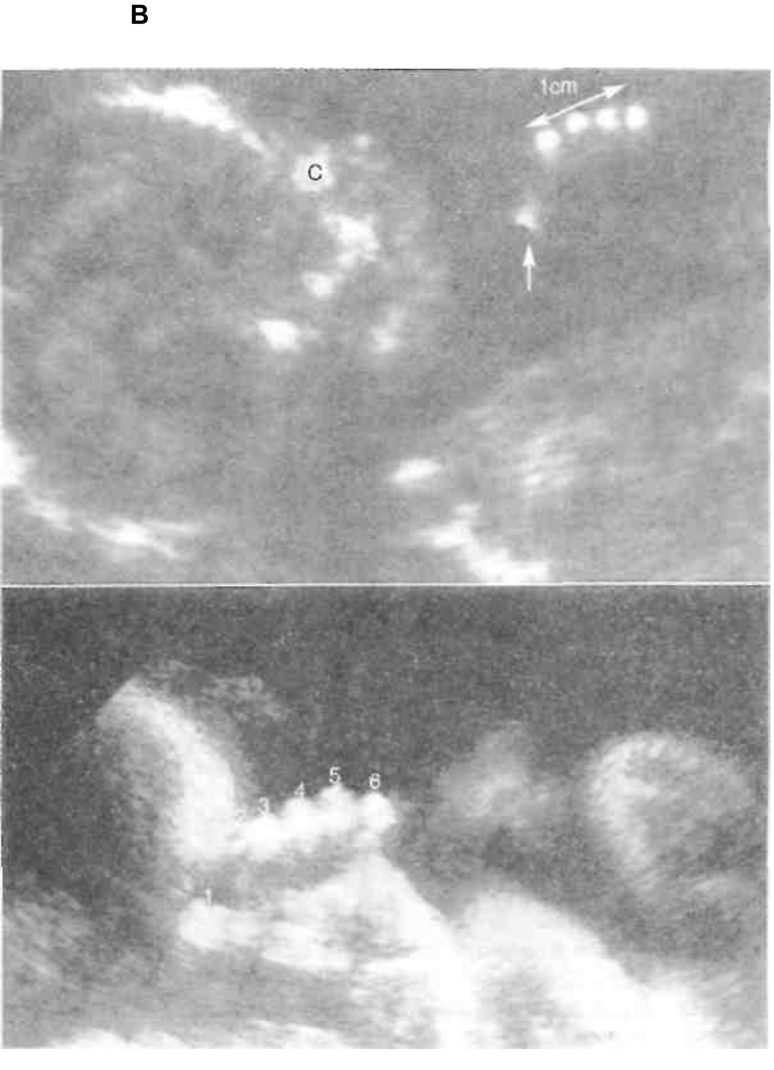


Figura 9-11 Imágenes ecográficas de manos de fetos humanos. A. Mano normal en un feto de 16 semanas. B. Polidactilia (seis dedos) en un feto de **31 semanas de vida.** En ambos casos, los dedos se muestran en cortes transversales. *Flecha:* pulgar; *C: cara,* 1: pulgar, *2* a 6: dedos en la mano con poli-

dactilia (A, tomado de Bowerman R: *Atlas of normal fetal ultrasonograptiic anatomy.* San Luis, 1992, Mosby. B, tomado de Nyberg D *etal.: Diagnostic ultrasound of fetal anomallties.* San Luis, 1990, Mosby).

considera que los acontecimientos que han tenido lugar hasta este punto pertenecen a la **fase inicial** del desarrollo de la extremidad.

A continuación, viene la **fase de evaginación,** que comienza con la secreción de FGF por parte de la cresta ectodérmica apical y su acción sobre el mesodermo subyacente (figura 9-15 B). El FGF producido por la cresta tiene dos efectos principales. Al interactuar con el Wnt-7a producido por el ectodermo dorsal, el FGF-8 de la cresta ectodérmica apical estimula la expresión del ***soñic hedgehog*** en el mesodermo posterior, la ZAP (figura 9-16). A su vez, bajo la influencia del *sonic hedgehog,* el FGF-4 comienza a expresarse en la mitad posterior de la cresta apical ectodérmica. Una vez que se ha inducido la producción del FGF-4, éste y el *sonic hedgehog* conforman un circuito de retroalimentación positiva, y cada uno estimula la formación del otro. El FGF segregado por la cresta ectodérmica apical, que actúa a través del **factor 1 de crecimiento similar a la insulina,** también estimula la proliferación de células mesodérmicas en toda la yema de la extremidad.

Al mismo tiempo que se estableció la ZAP, se produce una secuencia ordenada de expresión de los genes que contienen homeobox **Hoxd-9** a **Hoxd-13** (figuras 9-17 A y B), así como de algunos de los genes **Hoxa,** en la yema inicial de la extremidad. Todavía no se sabe qué estimula la expresión de los genes *Hox.* Las evidencias en algunos vertebrados sugieren que los genes *Hoxa* están implicados principalmente en el modelamiento del patrón a lo largo del eje proximodistal y que los genes *Hoxd* también tienen que ver con el modelamiento del patrón a lo largo del eje anteroposterior. Los estudios en ratones han mostrado defectos de las extremidades correspondientes a zonas de expresión de los

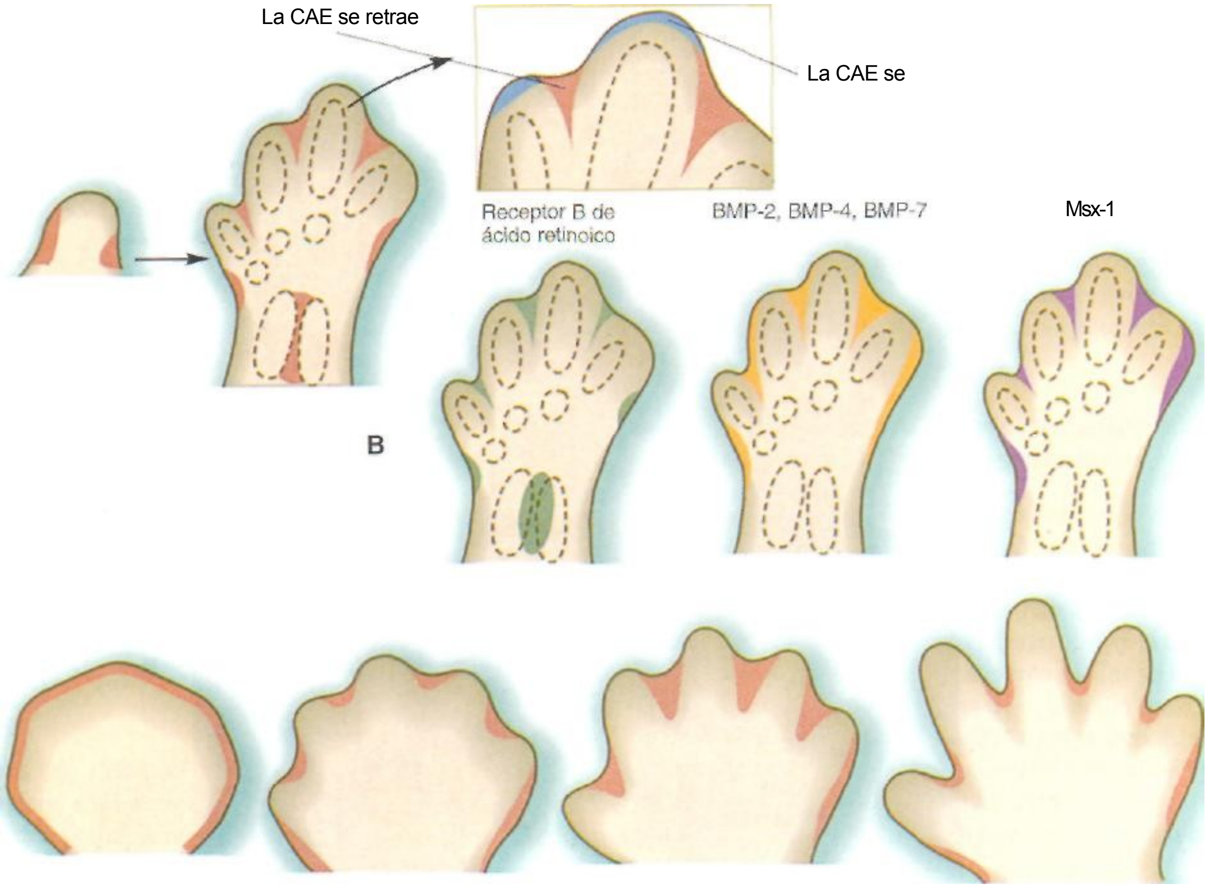

La CAE se retrae
La CAE se
Receptor B de ácido retinoico
BMP-2, BMP-4, BMP-7
Msx-1
B

Figura 9-12 Muerte celular en el desarrollo de la mano y los dedos, A. Muerte celular en la yema de la extremidad del pollo, B. expresión de genes en las zonas de muerte celular del embrión del pollo, C. muerte celular en la mano humana en desarrollo. *CAE:* cresta apical ectodérmica, *BMP:* proteína morfogenética ósea.

B

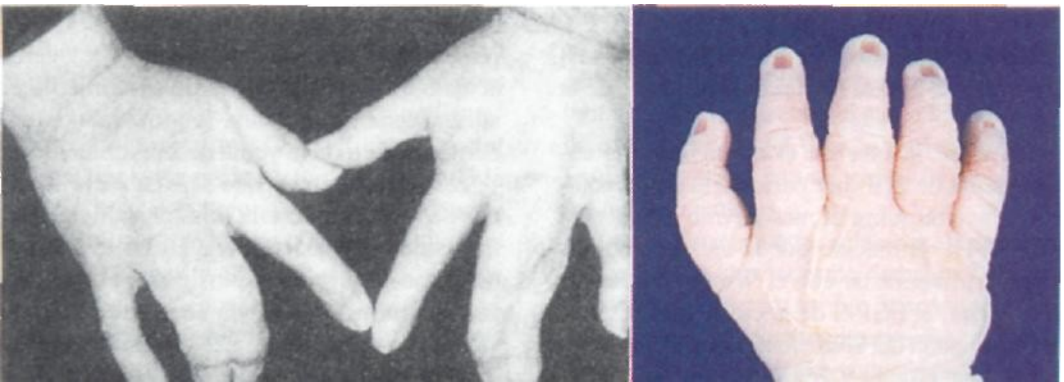
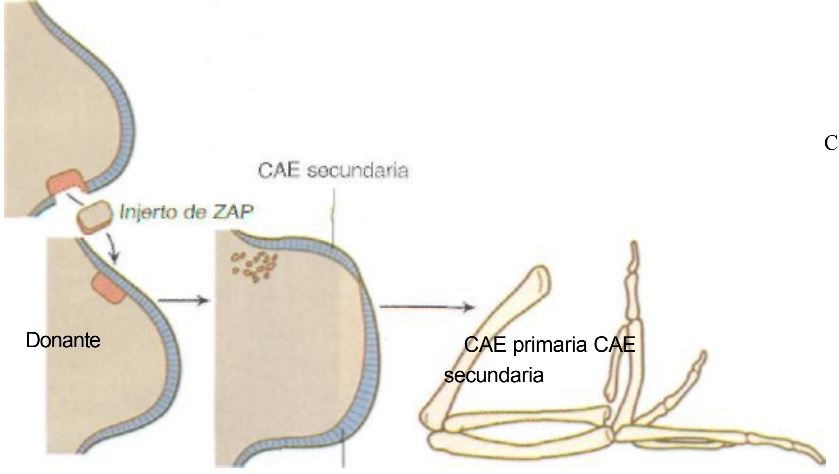


Figura 9-13 A. Sindactilia en un ser humano, B. pulgar con tres falanges en un feto humano (A, tomado de Connor J, Ferguson-Smith M: *Essential medical genetics,* 2a ed., Oxford, Inglaterra, 1987, Blackweii Medical. B, cortesía de M. Barr, Ann Arbor, Michigan).



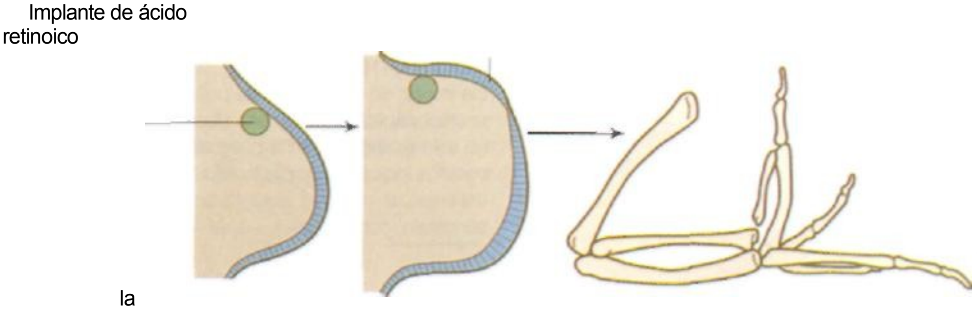


Figura 9-14 A. El injerto de la zona de actividad polarizante *(ZAP)* en el borde anterior de la yema de la extremidad del ave da como resultado la formación de una cresta apical ectodérmica secundaria y una extremidad supernumeraria, B. la implantación de una cápsula impregnada de ácido retinoico en el borde anterior de la yema de la extremidad también estimula la formación de una extremidad supernumeraria. *CAE:* cresta ectodérmica apical.

Tabla 9-1 Control axial de la extremidad en desarrollo

Eje	Centro de emisión de señales	Señal molecular
Proximodistal	Cresta ectodérmica apical	FGF-2, FGF-4, FGF-8
Anteroposterior	ZAP	*Sonic hedgehog*
Dorsoventral	Ectodermo dorsal Ectodermo ventral	Wnt-7*a* (dorsal) En-1 (ventral)

genes *Hoxa* y *Hoxd* (figura 9-18). Las mutaciones del Hoxa-13 y del Hoxd-13 causan patrones característicos de **polisindactilia** así como defectos de reducción de los dedos resultantes del acortamiento de las falanges (figura 9-19).

El establecimiento de la ZAP y la secreción de las proteínas del *sonic hedgehog* activan el centro de emisión de señales que organiza el desarrollo de las extremidades a lo largo del eje anteroposterior. El *sonic hedgehog* induce la expresión del BMP-2 en el mesodermo posterior. Además, actúa de forma recíproca sobre la cresta ectodérmica apical. En ausencia de la actividad del *sonic hedgehog,* la cresta apical no puede mantenerse.

La cresta apical ectodérmica actúa como centro organizador para el eje proximodistal de la extremidad mediante la estimulación de las células del mesodermo. Justo debajo de la cresta apical ectodérmica se encuentra una región de mesodermo distal de varias mieras de espesor, conocida como **zona de progreso** (figura 9-20). Las células de la zona de progreso se dividen activamente y no están determinadas desde el punto de vista morfogenético. Sin embargo, a medida que la yema de la extremidad crece, las células mesodérmicas que están en la zona proximal de la extremidad pueden liberarse de la influencia de la cresta apical y quedan determinadas en su destino morfogenético, de manera que

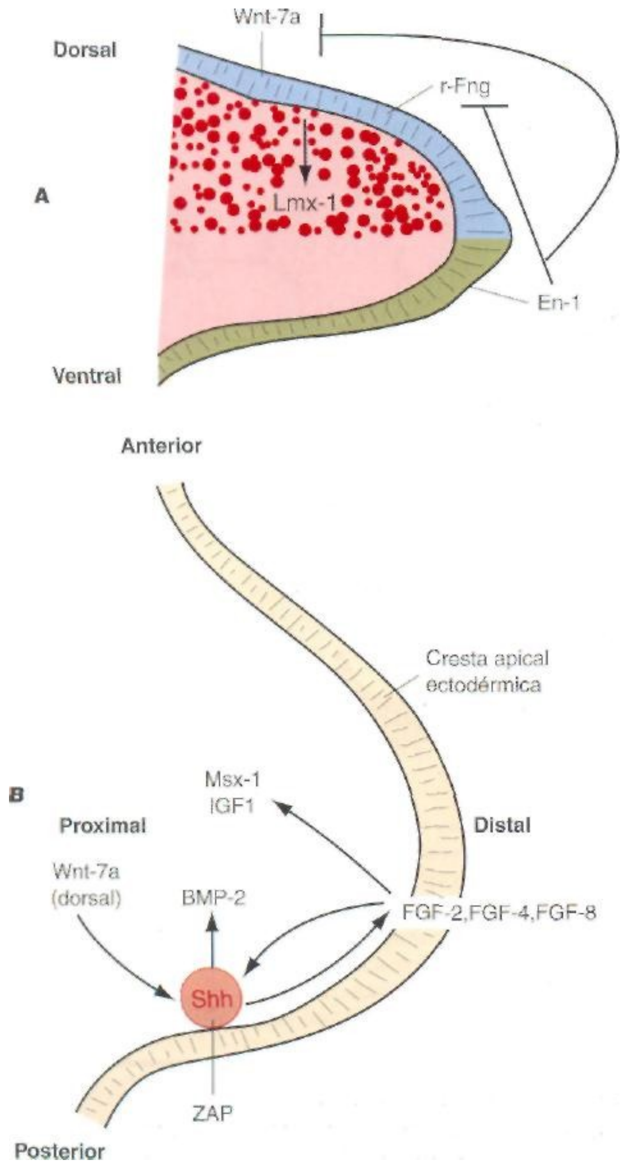


Figura 9-15 Representaciones esquemáticas del control molecular del desarrollo de la extremidad, A. Control molecular del eje dorsoventral; el En-1 inhibe tanto al Wnt-7a como al r-Fng, B. control molecular a lo largo de los ejes anteroposterior y proximodistal. *r-Fng: radical fringe, ZAP:* zona de actividad polarizante.

las células que abandonan primero la zona de progreso formarán elementos esqueléticos (como el húmero y el fémur) y las que lo hacen más tarde forman elementos del antebrazo o de la mano en el miembro superior. Las células de la zona de progreso se caracterizan por la expresión del gen *Msx-1,* y conforme van abandonando esta zona, la expresión de dicho gen cesa. Hay algo en el ambiente de la zona de progreso que estimula la expresión del *Msx-1,* puesto que si las células que ya han dejado la zona (y en consecuencia ya no están expresando dicho gen) vuelven a trasplantarse allí, expresan de nuevo el gen (figura 9-20 B). Además, los valores de información de posición *(véase* más adelante) de las células trasplantadas vuelven a fijarse de manera que ahora pueden formar estructuras más distales de lo que habrían hecho si no se hubieran trasplantado.

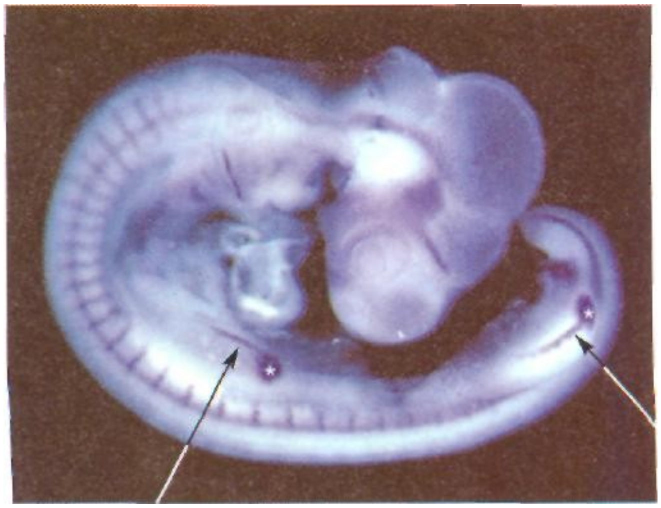


Figura 9-16 Preparación de un montaje completo (hibridización doble *in situ)* de un embrión de pollo que muestra la expresión del FCF-4 en la cresta apical ectodérmica *{flecha)* y en los somitas. El *sonic hedgehog* no sólo se expresa en la base de las yemas de las extremidades (puntos oscuros indicados por *asteriscos),* sino además en la notocorda, la placa del suelo, el intestino, algunos arcos branquiales, el mesencéfalo y el prosencéfalo (cortesía de A. López-Martínez y J.F. Fallón, Madison, Wi).

Una pregunta fundamental aún sin respuesta en el desarrollo de las extremidades es qué hace que un brazo se vuelva brazo y que una pierna se vuelva pierna. Está bastante claro que el desarrollo de las extremidades superiores e inferiores implica muchos mecanismos comunes, pero aún no se sabe qué determina la diferencia de forma entre los brazos y las piernas. Los embriólogos moleculares están comenzando a identificar ciertos tipos de genes que contienen homeobox y que se expresan de forma diferencial entre los brazos y las piernas, pero aún no cuentan con una explicación coherente de las diferencias entre ambos.

Muchos de los datos recientes aportados por la biología molecular reciente se ajustan al modelo antiguo de **información posicional.** Según este concepto, las células de una estructura en desarrollo, como el mesodermo de una extremidad, están expuestas a señales del ambiente. De alguna manera, estas células pueden recibir e interpretar las señales y luego se diferencian de acuerdo con esta información. Un ejemplo específico que guarda relación con el desarrollo de los miembros implica la influencia de la ZAP sobre la extremidad en desarrollo. Según la teoría clásica, la ZAP produce un **morfogén** difusible (una molécula capaz de influir sobre la morfogénesis); a medida que éste se difunde por el mesodermo, su concentración disminuye con el tiempo y la distancia, con lo cual se establece un gradiente de concentra-

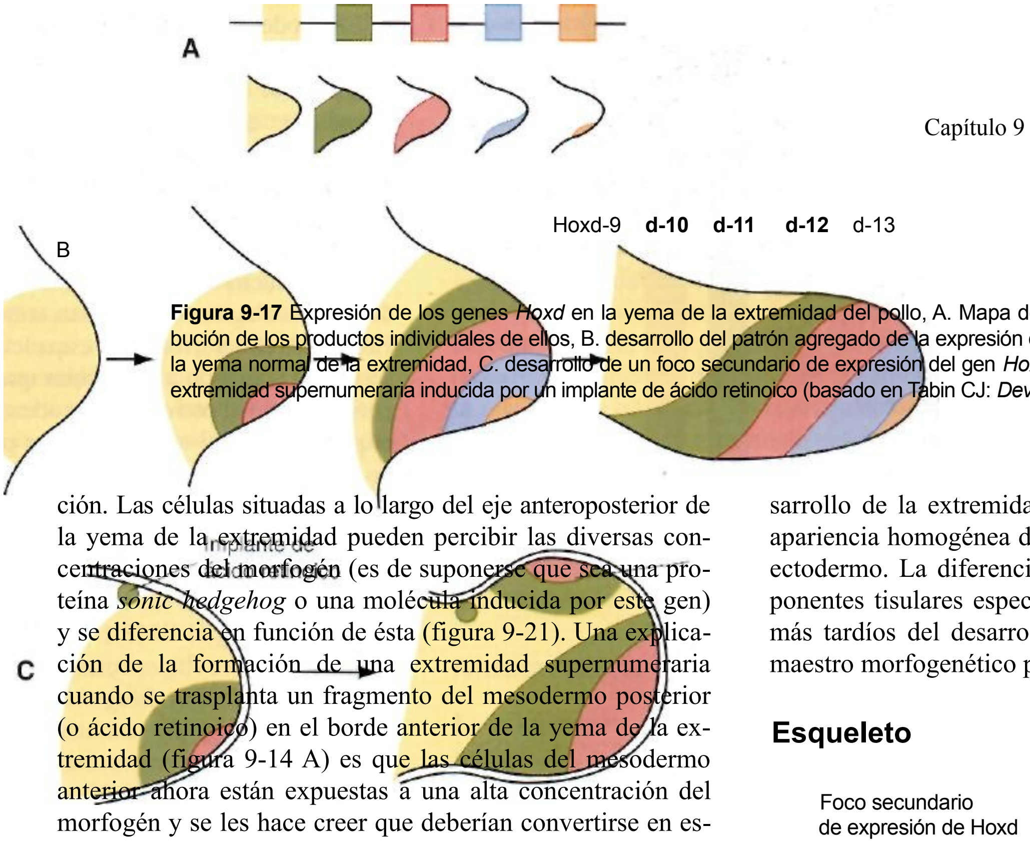

A
Hoxd-9
d-10
d-11
d-12
d-13
B
C
Implante de ácido retinoico
Foco secundario de expresión de Hoxd

Figura 9-17 Expresión de los genes *Hoxd* en la yema de la extremidad del pollo, A. Mapa de esta familia de genes y distribución de los productos individuales de ellos, B. desarrollo del patrón agregado de la expresión del gen *Hoxd* en el desarrollo de la yema normal de la extremidad, C. desarrollo de un foco secundario de expresión del gen *Hoxd* en el área de formación de la extremidad supernumeraria inducida por un implante de ácido retinoico (basado en Tabin CJ: *Devebpment* 116: 289-296, 1992).

ción. Las células situadas a lo largo del eje anteroposterior de la yema de la extremidad pueden percibir las diversas concentraciones del morfogén (es de suponerse que sea una proteína *sonic hedgehog* o una molécula inducida por este gen) y se diferencia en función de ésta (figura 9-21). Una explicación de la formación de una extremidad supernumeraria cuando se trasplanta un fragmento del mesodermo posterior (o ácido retinoico) en el borde anterior de la yema de la extremidad (figura 9-14 A) es que las células del mesodermo anterior ahora están expuestas a una alta concentración del morfogén y se les hace creer que deberían convertirse en estructuras posteriores. Se induce una segunda cresta apical sobre el injerto y aparece una organización duplicada de expresión del gen *Hoxd* (figura 9-17 C) antes de la formación de una extremidad supernumeraria en espejo.

DESARROLLO DE LOS TEJIDOS DE LAS EXTREMIDADES

La mayor parte de los sucesos morfogenéticos que acaban de describirse tienen lugar durante las primeras etapas del desarrollo de la extremidad, cuando la yema es una masa de apariencia homogénea de células mesodérmicas cubiertas de ectodermo. La diferenciación y la histogénesis de los componentes tisulares específicos de la extremidad son sucesos más tardíos del desarrollo que se construyen sobre el plan maestro morfogenético previamente establecido.

Esqueleto

El esqueleto es el primero de los tejidos de la extremidad que muestra signos evidentes de diferenciación. Su morfología macroscópica, ya sea normal o anormal, refleja estrechamente los principales sucesos de formación del patrón maestro que "moldean" la extremidad como un todo. La formación del esqueleto puede verse primero como una condensación de células mesenquimatosas en la zona central de la parte proximal de la yema de la extremidad. Aun antes de condensarse, estas células están determinadas a formar cartílago, y si se trasplantan a otros lugares o se cultivan, sólo se diferencian en cartílago. No obstante, otras células mesenquimatosas que normalmente formarían tejido conectivo

Hoxa, Hoxd 10
11 12 13

Figura 9-18 Niveles de expresión del gen *Hoxd* en relación con los componentes esqueléticos de la extremidad. La información molecular del ratón se ha sobrepuesto al esqueleto de la extremidad humana superior.

mantienen la capacidad de convertirse en cartílago si se trasplantan en la región central de la yema de la extremidad.

El ectodermo del vértice de la extremidad ejerce un efecto inhibitorio sobre la diferenciación del cartílago, de manera que no se forma cartílago en la región situada inmediatamente por debajo del ectodermo. Los estudios *in vitro* sugieren que la inhibición está mediada por un material difusible segregado por el ectodermo; está por averiguarse si éste es el mismo mecanismo que mantiene la integridad de la zona de progreso.

Las condensaciones celulares que componen los agregados precartilaginosos expresan tanto BMP-2 como BMP-4. Conforme el desarrollo del esqueleto continúa, su expresión se va restringiendo a las células que van a convertirse en el pericondrio o el periostio que rodean a los huesos. Los transcriptos de BMP-3 se detectan por primera vez en el cartílago, y no en el precartílago, pero este factor de crecimiento también termina por aparecer en el pericondrio. La traslocación de la expresión de estas moléculas de BMP en el pericondrio refleja su papel continuado en las primeras fases de la diferenciación de los tejidos esqueléticos.

En contraste, el BMP-6 sólo se expresa en las áreas de cartílago maduro (hipertrofia) dentro de los huesos de la extremidad. El *indian hedgehog,* una molécula relacionada con el *sonic hedgehog,* también se expresa en las mismas regiones del cartílago en proceso de hipertrofia (en el que además existe colágeno tipo X) y es esta molécula de señal la que puede inducir la expresión del BMP-6.

La diferenciación del esqueleto cartilaginoso tiene lugar según una secuencia proximodistal, y en los mamíferos las estructuras postaxiales de los segmentos distales de la extremidad se diferencian antes que las estructuras preaxiales.

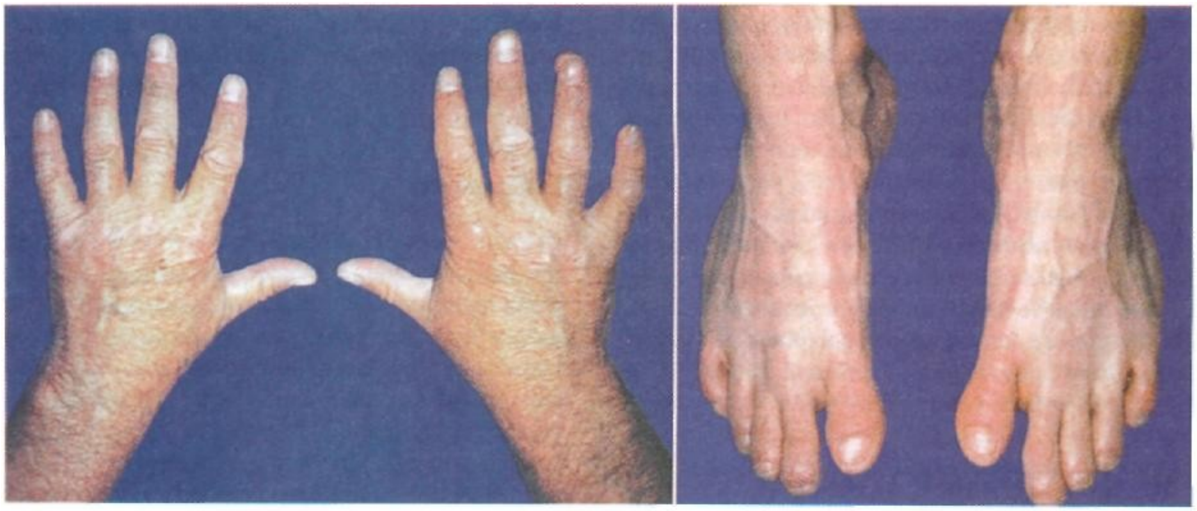


Figura 9-19 Manos y pies de una persona con una mutación del gen *Hoxa-13.* Tanto los pulgares como los dedos gordos ocupan una situación más proximal de la normal. Además, algunas falanges están acortadas y las uñas son hipoplásicas (cortesía de J. W. Innis, Ann Arbor, Michigan).

Por ejemplo, la secuencia de formación de los dedos va del quinto al primero (figura 9-22). Se considera que el esqueleto postaxial del brazo es el cubito, los dedos 4 y 5 y los elementos correspondientes del carpo. El radio, los dedos 1 a 3 y los huesos correspondientes del carpo constituyen el esqueleto preaxial. por lo general esta terminología se usa para clasificar ciertos defectos de las extremidades llamadas **hemimelías,** en las cuales faltan muchos o todos los elementos preaxiales o postaxiales de la extremidad (figura 9-23). Uno de los hechos característicos en la diferenciación del esqueleto de la extremidad es la formación de las articulaciones, que se produce gracias a la división transversal de los cordones precartilaginosos y no por la aposición de dos elementos esqueléticos separados. La morfología del desarrollo y formación de las articulaciones ha sido bien descrita, pero las bases moleculares de este fenómeno apenas comienzan a conocerse. La formación de las articulaciones se observa por primera vez cuando cúmulos celulares densos se disponen transversalmente sobre un molde precartilaginoso (figura 9-24). En esta etapa, el **factor 5 de crecimiento/diferenciación (Gdf-5),** un miembro de la familia BMP, se expresa en la zona de alta densidad celular. La condensación va seguida de fenómenos de muerte celular y de modificaciones en la matriz extracelular de futura región articular. En los elementos esqueléticos situados a ambos lados de la zona articulada se forma el cartílago articular y entre ellos se forma una hendidura llena de líquido. Nuevas condensaciones adicionales de células mesenquimatosas formarán la cápsula articular, los ligamentos y los tendones. El posterior desarrollo requiere la presencia de la actividad muscular para mantener la integridad de la articulación, pero el desarrollo' articular inicial es totalmente independiente de la actividad muscular. El **braquipodismo,** una mutación bien conocida, implica el acortamiento de la extremidad y la falta de desarrollo de ciertas articulaciones, en especial las interfalángicas proximales y medias; en esta mutación, la expresión del Gdf-5 está ausente en estas regiones articulares.

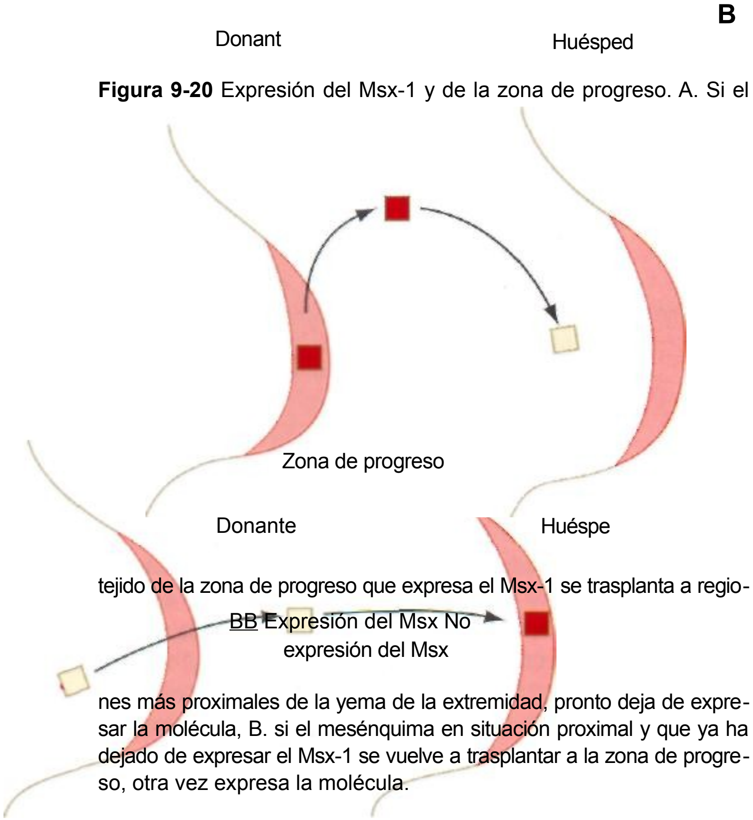


Figura 9-20 Expresión del Msx-1 y de la zona de progreso. A. Si el tejido de la zona de progreso que expresa el Msx-1 se trasplanta a regiones más proximales de la yema de la extremidad, pronto deja de expresar la molécula, B. si el mesénquima en situación proximal y que ya ha dejado de expresar el Msx-1 se vuelve a trasplantar a la zona de progreso, otra vez expresa la molécula.

Musculatura

La musculatura de la extremidad se deriva de las células miogénicas que migran hacia la yema inicial del miembro desde la parte ventral del dermomiotoma del somita. Estas células son inducidas a abandonar el somita y migrar hacia la extremidad gracias a la acción del **factor de dispersión (factor de crecimiento hepático),** que es segregado por las células proximales del área prospectiva de la futura extremidad. Antes de migrar, las células premusculares del somita expresan el **c-met,** que es un receptor específico del factor de dispersión. Las células premiogénicas, cuya morfología es indistinguible de la de las otras células mesenquimatosas pero que ya expresan Pax-3, se diseminan por toda la yema de la extremidad. En el muíante splotch, que se caracteriza porque no se expresa el Pax-3, las células musculares no invaden la yema de la extremidad. La migración de las células premusculares se mantiene al mismo ritmo que la elongación de la yema de la extremidad y aunque las células expresan moléculas musculares características (por ejemplo, la Myo-D) no se detectan en la zona de progreso. Algunas pruebas experimentales sugieren que las células premiogénicas no están presentes en la zona de progreso; otros experimentos han demostrado que el ambiente de esta zona suprime la expresión de la Myo-D y de otras moléculas específicas del músculo, quizá a través de la influencia promotora de la mitosis de los FGF en esa área.

Poco después de que las condensaciones de los elementos esqueléticos se forman, las células miogénicas comienzan a condensarse en dos masas musculares comunes: una es la masa precursora de los músculos flexores y la otra dará lugar a los músculos extensores. La siguiente etapa en la formación del músculo es la división de las **masas** musculares **comu-**

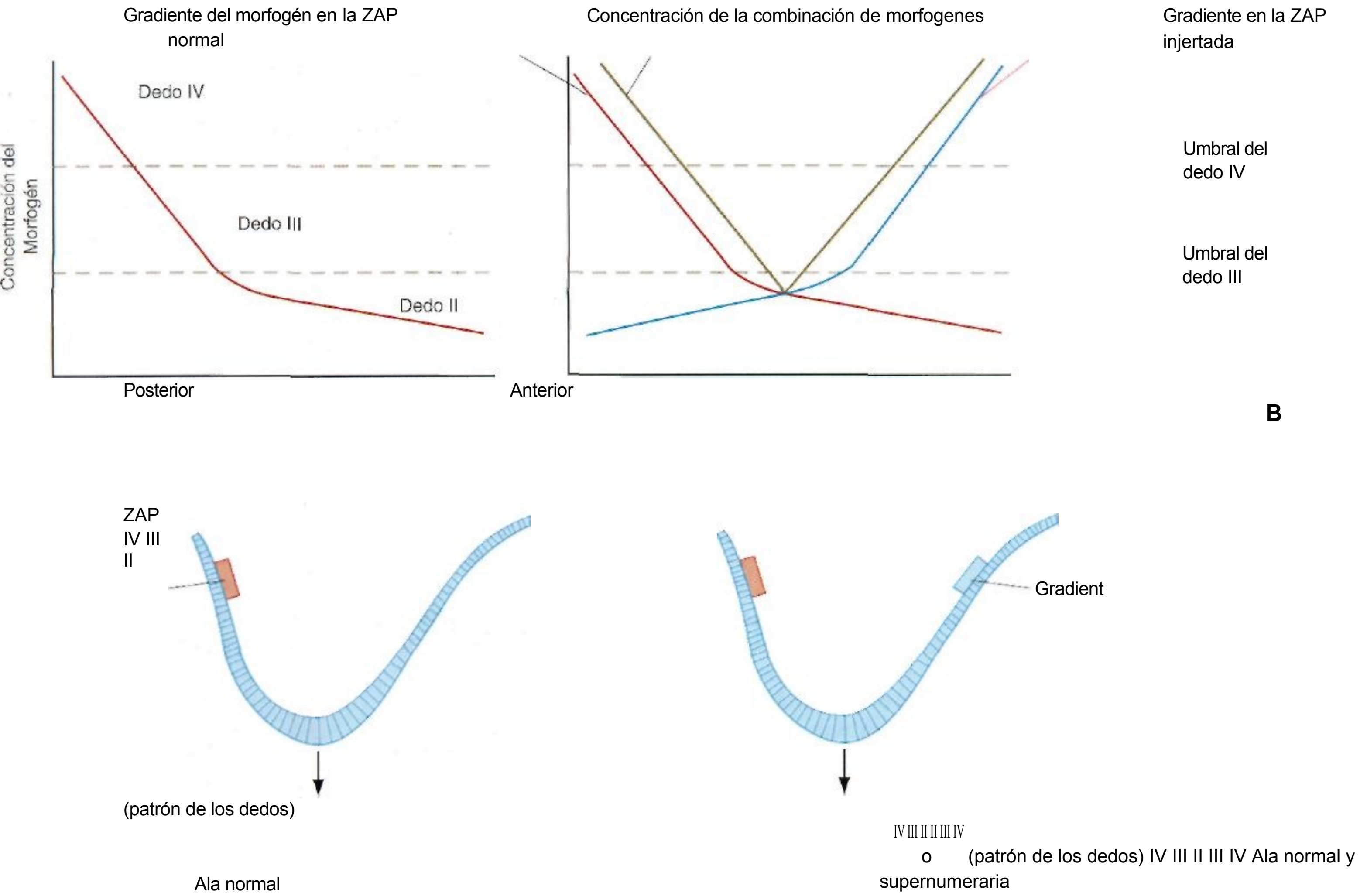

Gradiente del morfogén en la ZAP normal
Concentración de la combinación de morfogenes
Gradiente en la ZAP injertada
Concentración del Morfogén
Dedo IV
Dedo III
Dedo II
Umbral del dedo IV
Umbral del dedo III
Posterior
Anterior
B
ZAP
IV III
II
Gradient
(patrón de los dedos)
Ala normal
IV III II II III IV
o (patrón de los dedos) IV III II II III IV Ala normal y supernumeraria

Figura 9-21 A. Gradiente decreciente de concentración del morfogén hipotético liberado por la ZAR La concentración más baja *(por debajo de la línea punteada inferior)* es compatible con la formación del dedo II; la concentración más alta *(por encima de la línea punteada superior)* es compatible con la formación del dedo IV, B. explicación de la formación de las estructuras duplicadas de la extremidad después de un injerto de ZAR El nivel provocado por la suma de los dos gradientes del morfogén o de las ZAP normal e injertada determina los tipos de dedos que se forman.

nes. La fusión de mioblastos en miotubos incipientes comienza durante estas primeras etapas del desarrollo muscular.

Hay bastantes datos que sugieren que las células miogé-nicas precursoras no poseen información intrínseca que guíe su morfogénesis. En cambio, parece que las células miogé-nicas son guiadas por las células del tejido conectivo, que son los portadores y los efectores de la información morfo-genética requerida para formar músculos correctos desde el punto de vista anatómico. En experimentos en los cuales se extirpan los somitas que normalmente se asocian con una yema de extremidad y se remplazan por somitas de cualquier otro lugar del eje corporal, las células miogénicas se comportan indiferentemente en el aspecto morfogenético, la morfogénesis del músculo es normal aunque los precursores de las fibras musculares se deriven de fuentes anormales.

Por medio de la extirpación de los somitas, el uso de los rayos X y el análisis de algunos mutantes como el *wingless,* se ha demostrado que los componentes tendinosos y el tejido conectivo del músculo se derivan del mesodermo de la yema de la extremidad, en tanto que las fibras musculares se derivan de los somitas. En situaciones en las cuales se impide que las células miogénicas invadan la yema de la extremidad, se forman tendones de morfología normal, pero no están unidos a "músculos". En las mismas extremidades, otras células del tejido conectivo forman un "molde del músculo", aunque no contiene fibras musculares.

En función del músculo específico; a formar la migración, la fusión o el desplazamiento de los primordios musculares pueden estar implicados en la génesis de su forma final. Por ejemplo, la muerte celular genéticamente progra-

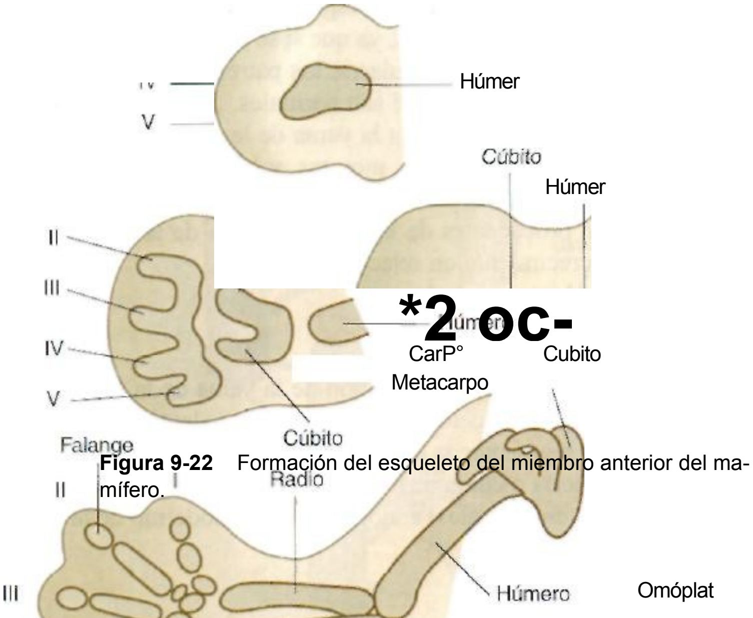


Figura 9-22 Formación del esqueleto del miembro anterior del mamífero.

mada-la apoptosis- es responsable de la desaparición de una capa muscular completa (los **músculos contrahentes)** en el lado flexor de la mano humana. Las células miogénicas se diferencian en la etapa de miotubo; después, acumulan el glucógeno y muy pronto degeneran. La capa de los músculos contrahentes está conservada en la mayoría de los grandes simios. No se conoce la razón por la que degenera en la mano humana en una etapa tan tardía de su diferenciación. Si bien los músculos de la extremidad adoptan su forma definitiva en el embrión muy precozmente, deben crecer de forma considerable tanto en longitud como en sentido transversal para mantenerse al ritmo del crecimiento general del embrión. Esto se logra mediante la división de las células satélites (capítulo 8) y la fusión de su progenie con las fibras musculares. Los núcleos añadidos de las células satélites aumentan el potencial de la fibra muscular para producir proteínas estructurales y contráctiles, las cuales aumentan el área de la sección transversa de cada fibra muscular. La suma de núcleos complementarios a las fibras musculares se acompaña de un alargamiento secundario debido a la agregación de más sarcómeros, por lo general en los extremos de las fibras musculares. Es característico que la formación de nuevas fibras musculares se detenga poco después del nacimiento. Aunque los músculos pueden contraerse al comienzo del período fetal, sus propiedades fisiológicas continúan diferenciándose hasta después del nacimiento.

Inervación

Los axones motores que se originan en la médula espinal entran en la yema de la extremidad en una fase inicial del desarrollo (durante la quinta semana) y comienzan a introducirse en las masas musculares ventrales y dorsales antes de que

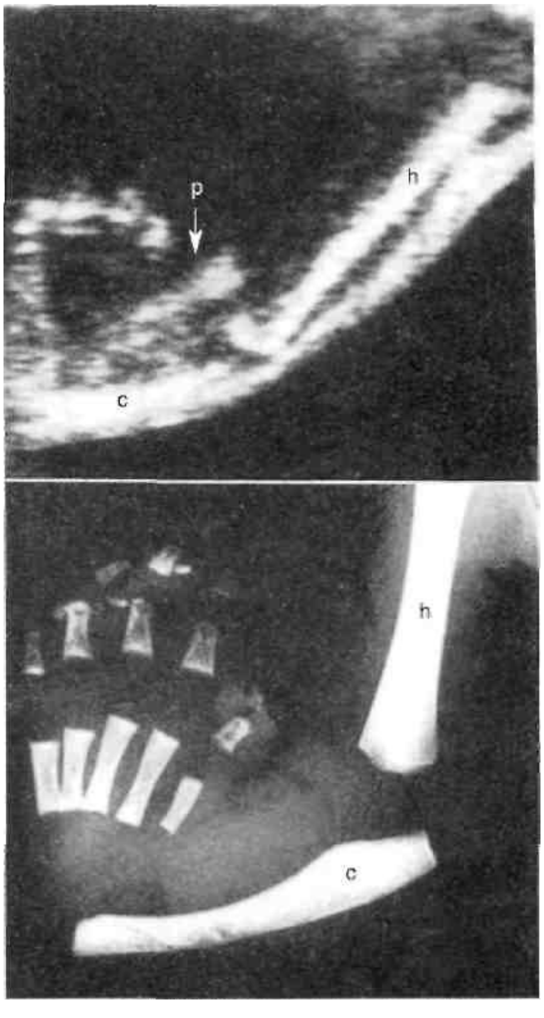


Figura 9-23 Hemimelia radial (ausencia de radio) en un feto de 27 semanas de vida. A. Imagen ecográfica que muestra pulgar *(flecha)* pero no radio, B. Imagen radiológica posnatal que confirma la ausencia de radio. C: cubito, *h:* húmero (tomado de Nyberg D era/.: *Diagnostic ultrasound of fetal anomalies.* San Luis, 1990, Mosby).

las dorsales se hayan dividido en los primordios individuales de los músculos (figura 9-25). Los estudios con trazadores han demostrado un alto grado de ordenación en la proyección de las motoneuronas en la extremidad. Las neuronas ubicadas en posiciones mediales en la médula espinal envían sus axones a la masa muscular ventral, en tanto que los que están en una localización más lateral en la médula inervan la masa muscular dorsal. De igual forma, existe una correlación entre la posición craneocaudal de las neuronas en la médula y el patrón de inervación anteroposterior de los músculos de las extremidades en el interior de las masas musculares iniciales. Por ejemplo, las neuronas más rostrales inervan los primordios musculares más anteriores.

Parece ser que unas señales locales en la base de la yema de la extremidad son las guías de la vía de entrada de las fibras musculares a la yema. Si se invierte en sentido craneocaudal opuesto al área de evaginación de la yema de la extremidad un segmento de la médula espinal, las motoneuronas cambian la dirección de su crecimiento y entran a la yema en sus posiciones normales (figura 9-26). Si se invierten segmentos más largos de la médula y las motoneuronas se encuentran a considerable distancia del nivel de la yema de la extremidad, sus axones no encuentran el camino hacia sus localizaciones normales en la extremidad. En apariencia los propios músculos no emiten señales específicas para atraer a los axones que crecen hacia ellos, ya que si se impide la formación de los primordios musculares, los patrones básicos de la inervación de la extremidad son normales.

Los axones sensitivos entran a la yema de la extremidad después de que lo han hecho los motores, y los usan como guía. De forma similar, los precursores celulares de las células de Schwann procedentes de la cresta neural se retrasan un poco en su crecimiento en relación con el de los axones motores, hacia el interior de la yema de la extremidad. Las células de la cresta neural rodean tanto a las fibras nerviosas motoras como a las sensitivas para formar las vainas de los nervios de las extremidades. En el momento en que se han formado los dedos en los miembros en desarrollo, el patrón macroscópico básico de la inervación de la extremidad del adulto ya está establecido.

Vascularización

La primera vascularización de la yema de la extremidad se deriva de las células endoteliales procedentes tanto de las ramas segmentarias de la aorta como de las venas cardinales y en cierta medida de los angioblastos (precursores de las células endoteliales) endógenos del mesodermo de la yema de

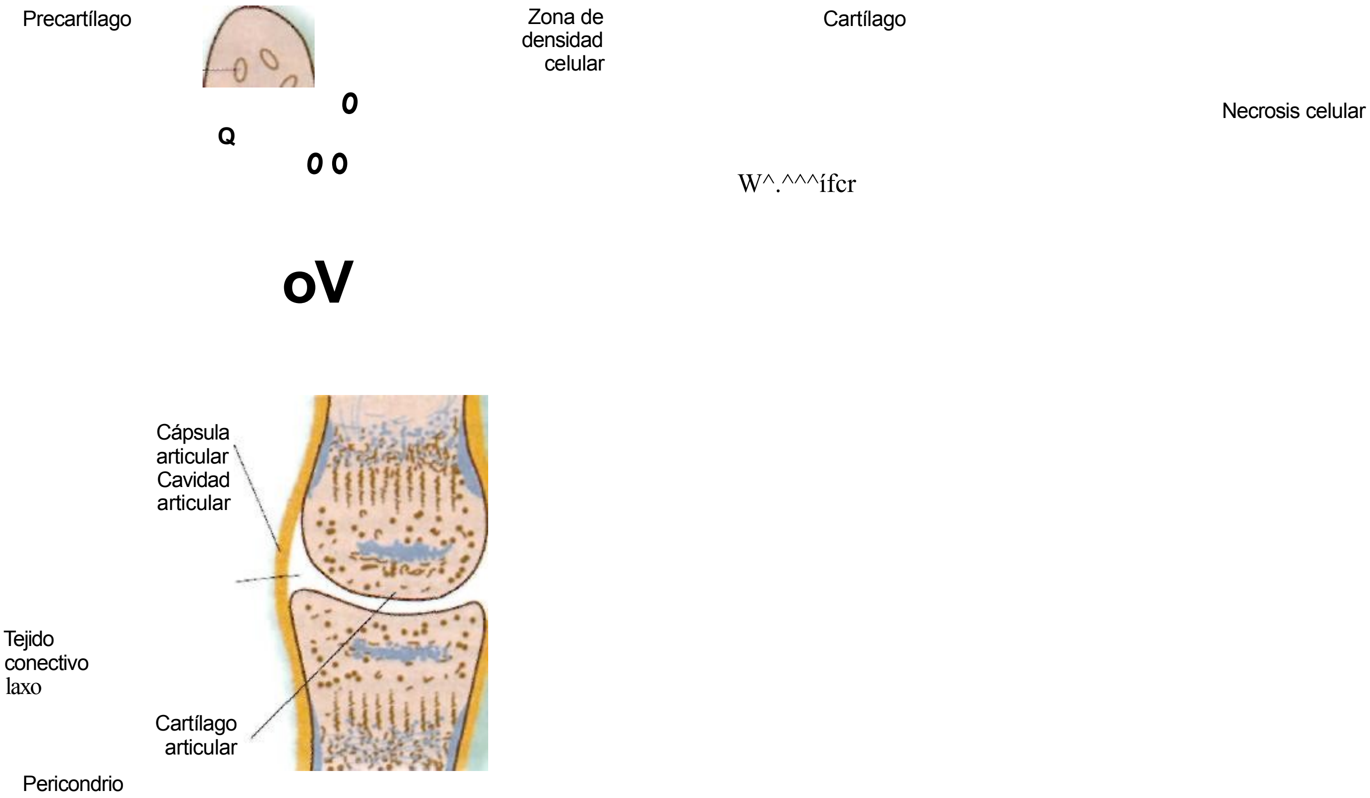


Figura 9-24 Secuencia de la formación de las articulaciones de las extremidades.

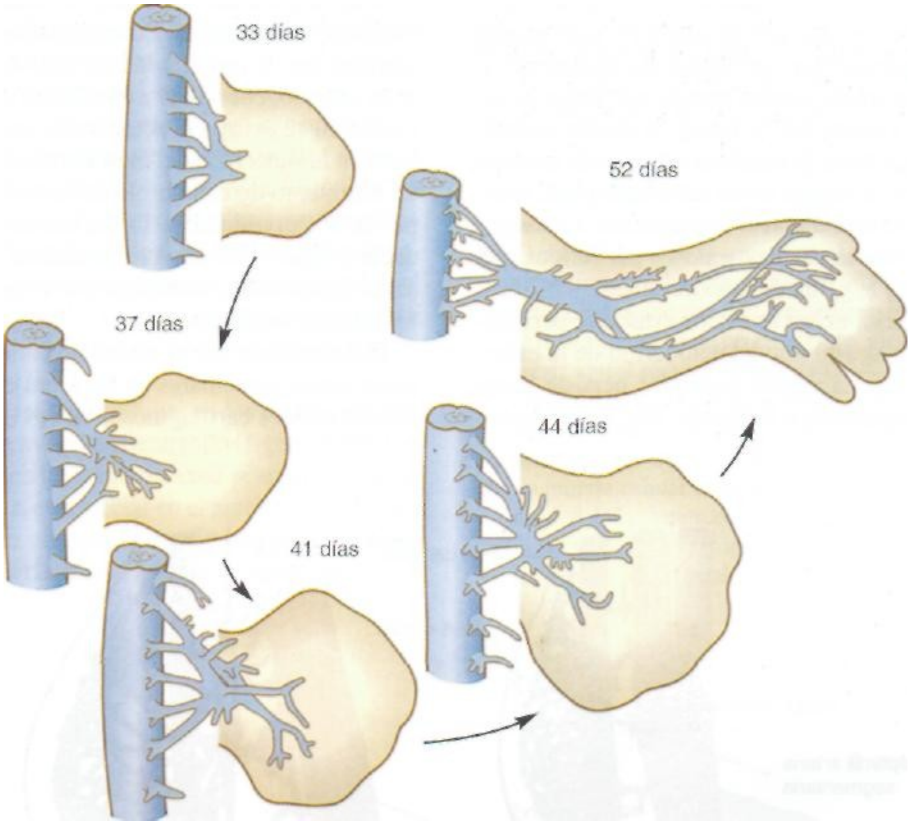

33 días
37 días
41 días
44 días
52 días

Figura 9-25 Desarrollo del patrón de la inervación de la extremidad superior humana (basado en Shinohara H ef *al.: ActaAnat* 138: 265-269, 1990).

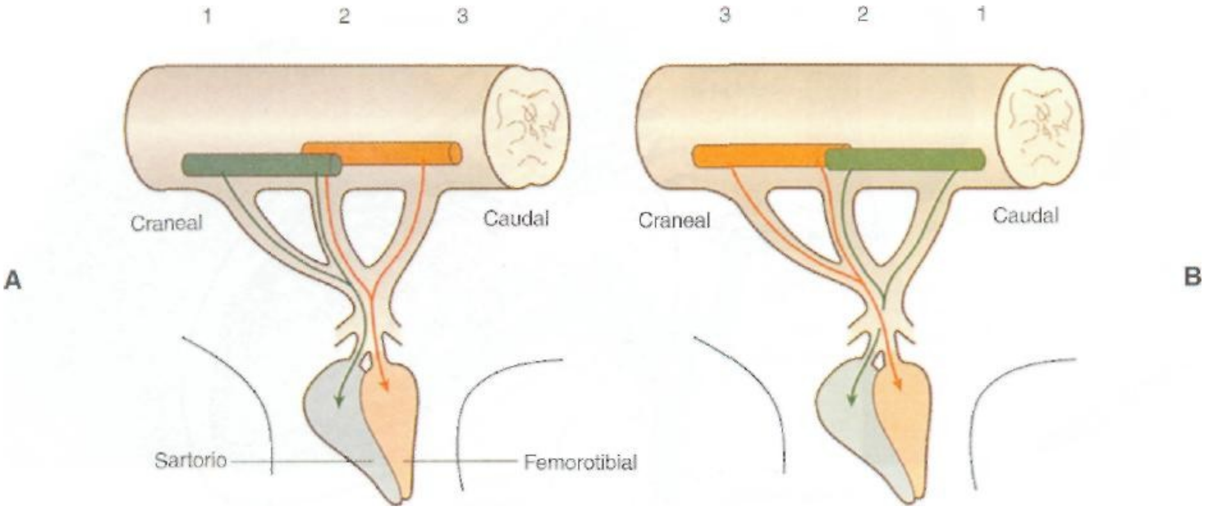

1
2
3
Craneal
Caudal
A
Sartorio
Femorotibial
3
2
1
Craneal
Caudal
B

Figura 9-26 Vías que toman los axones desde las zonas de reserva de motoneuronas de la médula espinal hasta los músculos de la extremidad inferior en el embrión de pollo. A. Extremidad normal, B. después de la inversión de tres segmentos de la médula espinal embrionaria, los axones que se originan en la médula siguen vías anómalas para inervar los músculos que desde un principio estaban destinados a inervar (modificado de Brown M ef *al.: Essentials of neural development.* Cambridge, Massachusetts, 1990, Cambridge University Press).

la extremidad. Al comienzo, la vascularización de la extremidad se compone de una fina red de capilares, pero pronto algunos de ellos experimentan un desarrollo preferente y, cuyo resultado es una arteria central grande que irriga la yema de la extremidad (figura 9-27). Desde la arteria central, la sangre se distribuye hacia la periferia a través de una red de capilares y después se recoge en un **seno marginal,** localizado por debajo de la cresta apical ectodérmica. La sangre del seno marginal drena en canales venosos periféricos que la transportan fuera de la yema de la extremidad.

Aun en la yema inicial existe una zona avascular periférica de mesodermo a unas 100 |im del ectodermo de la extremidad (figura 9-28 A). La región avascular persiste hasta que los dedos han comenzado a formarse. Hay angioblastos en la zona avascular, pero están aislados de los capilares funcionales. Los estudios experimentales han demostrado con claridad que la proximidad del ectodermo es inhibidora para la vasculogénesis del mesodermo de la yema de la extremidad. Si se extirpa el ectodermo, se forman canales vasculares en la superficie del mesodermo de la yema, y si se pone un fragmento de ectodermo en la profundidad del mesodermo de la extremidad, se forma una zona avascular a su alrededor (figura 9-28 B). Los productos de la degradación del ácido hialurónico, secretado por el ectodermo, parecen ser los agentes inhibidores.

Poco antes de que el esqueleto comience a formarse, aparecen zonas avasculares en las áreas en las cuales se formarán los moldes cartilaginosos de los huesos. Hasta ahora no

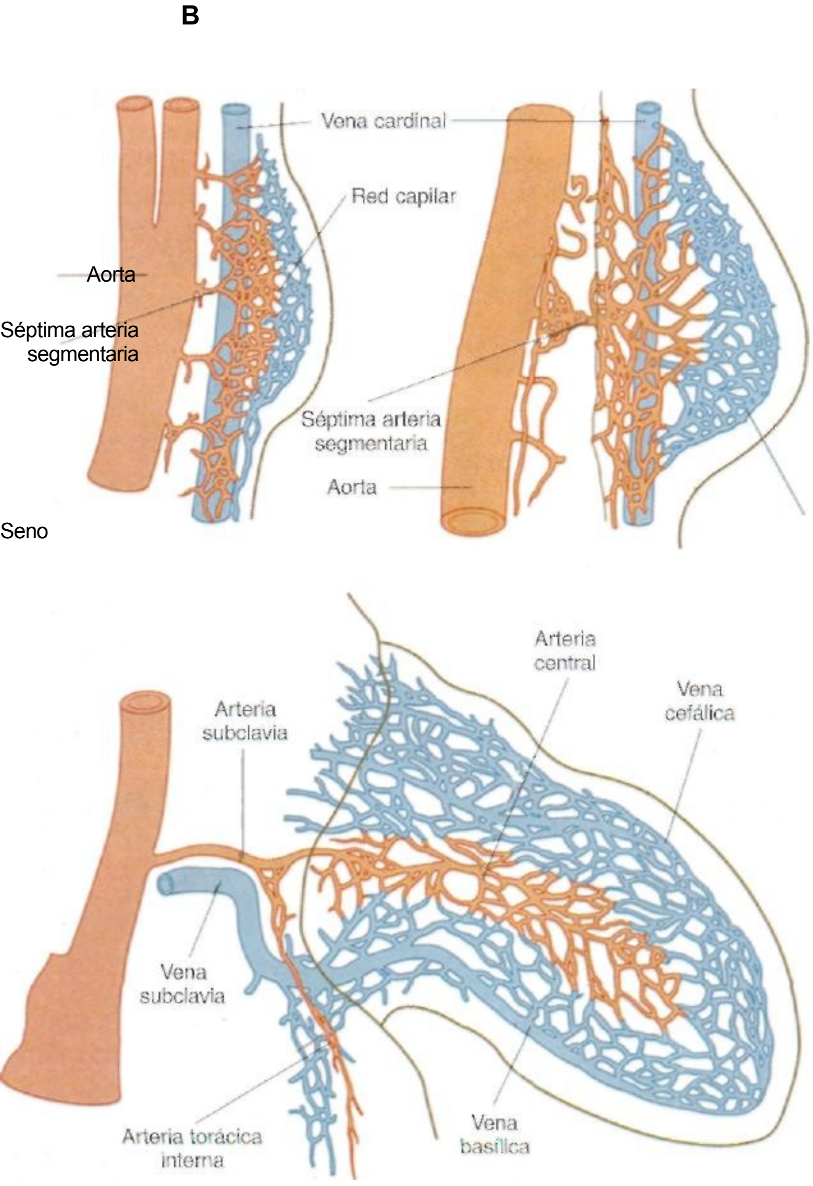

B
Vena cardinal
Red capilar
Aorta
Séptima arteria segmentaria
Séptima arteria segmentaria
Aorta
Seno
Arteria central
Vena cefálica
Arteria subclavia
Vena subclavia
Arteria torácica interna
Vena basílica

Figura 9-27 Primeras etapas del desarrollo del patrón vascular en la yema de la extremidad de los mamíferos, A. Equivalente al embrión humano de 4 semanas de edad, B. equivalente al embrión humano de 5 semanas de edad, C. equivalente al embrión humano de 6 semanas de edad.

se conocen ni el estímulo que da lugar a la desaparición de los vasos sanguíneos ni el destino de las células endoteliales que estaban presentes en esa región.

El patrón de la red vascular está sujeto a constantes cambios conforme se desarrolla el miembro, en especial por la formación de evaginaciones y brotes en los canales existentes, la regresión de los canales originales y la fusión de los brotes de los nuevos vasos. Este tipo de mecanismo explica la progresión distal del seno marginal. Con el establecimiento de los radios digitales, la porción apical del seno marginal se fragmenta, pero los canales proximales del seno marginal persisten hasta la edad adulta como las venas basílica y cefálica del brazo (figura 9-27 C).

Unos cambios similares tienen lugar en los canales arteriales que recorren la extremidad en desarrollo (figura 9-29). Las' ramas que se desprenden de la arteria axial primaria terminan por hacerse dominantes, en especial en el antebrazo, y dejan a la arteria axial primaria original convertida en un vaso relativamente menor (la **arteria interósea)** en el antebrazo.

RESUMEN

- Las extremidades surgen del mesodermo de la lámina lateral y del ectodermo que lo cubre bajo la influencia de un inductor (posiblemente el FGF-8 del mesodermo intermedio). La yema inicial de la extremidad es un sistema de alta regulación que puede compensar numerosas perturbaciones quirúrgicas y formar un miembro normal. Los ejes de la extremidad se fijan en la secuencia anteroposterior, dorsoventral y proximodistal.
- El mesodermo de la yema inicial de la extremidad estimula al ectodermo que lo cubre para que allí se forme una cresta apical ectodérmica que activa el crecimiento de la extremidad mediante la proliferación de las células del mesodermo subyacente. La cresta apical segrega FGF-2 y FGF-4 que pueden inducir el crecimiento en ausencia de la cresta. La morfogénesis general del miembro está determinada por las propiedades del mesodermo, mientras que el ectodermo actúa en un sentido más permisivo.
- La muerte celular es un mecanismo importante en el desarrollo normal de la extremidad. Las regiones de muerte celular programada incluyen la región axilar y los espacios interdigitales. Si las células interdigitales no mueren, se produce la sindactilia.

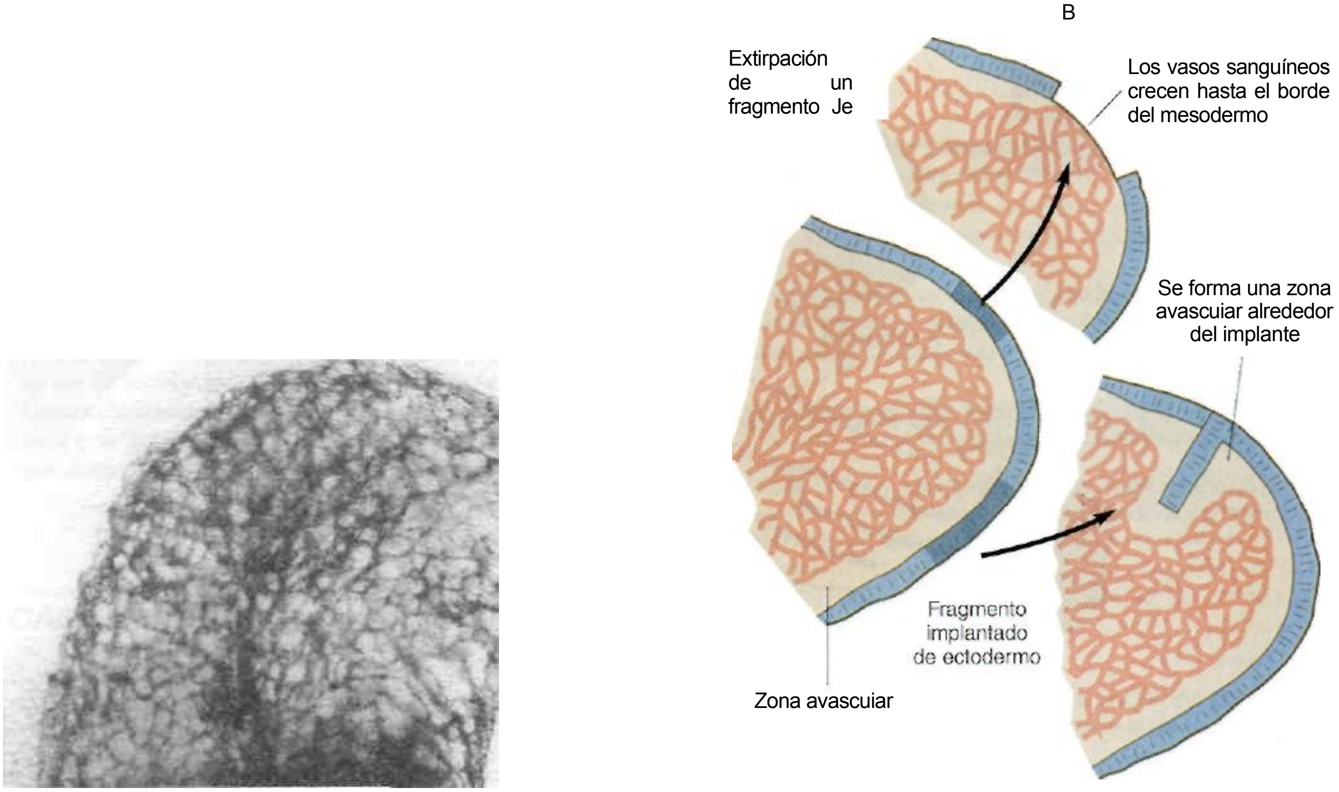

B
Extirpación de un fragmento Je
Los vasos sanguíneos crecen hasta el borde del mesodermo
Se forma una zona avascuiar alrededor del implante
Fragmento implantado de ectodermo
Zona avascuiar

Figura 9-28 A. Microfotografía de la yema del ala de una codorniz con los vasos sanguíneos inyectados con tinta, B. experimentos que ilustran el efecto inhibitorio del ectodermo del miembro sobre la vascularización del mesodermo subyacente. *Izquierda,* yema normal de la extremidad con una zona avascuiar por debajo del ectodermo. *Arriba derecha,* después de extirpar un fragmento del ectodermo, los capilares crecen hasta el borde del mesodermo en la región de la extirpación. *Abajo derecha,* aparece una zona avascuiar alrededor del fragmento de ectodermo implantado (A, cortesía de R. Feinberg. Basado en Feinberg RN, Noden DM: *Anat Rec* 231:136-144, 1991).

Una ZAP localizada en el mesodermo posterior actúa como centro biológico de emisión de señales y desempeña un papel importante en la organización anteroposterior de la extremidad porque emite *sonic hedgehog.* El Wnt-7a, liberado por el ectodermo dorsal, es el organizador de la orientación dorsovcntral de la yema de la extremidad. Según la teoría de la información posicional, las células de la extremidad en desarrollo están expuestas a informaciones posicionales (como las señales de la ZAP) que les permiten determinar su posición relativa en el interior de la yema de la extremidad. Las células procesan esta información y se diferencian de conformidad con ella. El control proximodistal de la morfogénesis puede residir en la zona de progreso, una delgada capa de mesodermo que se encuentra por debajo de la cresta apical ectodérmica.

El ácido retinoico ejerce un importante papel en la morfogénesis de las extremidades y puede causar la formación de una extremidad supernumeraria si se injerta en el borde anterior de la yema de la extremidad, pero aún no se ha definido con claridad su función exacta en el desarrollo de los miembros. La expresión de varios genes que contienen homeobox sigue un patrón bien definido en el desarrollo normal de la extremidad. Algunos de los patrones de expresión de genes sufren profundas alteraciones en las extremidades tratadas con ácido retinoico. El esqueleto de la extremidad surge del mesodermo de la lámina lateral. El ectodermo de la yema de la extremidad inhibe la formación de cartílago en las células del mesodermo situadas justo por debajo de él; esto podría explicar por qué el esqueleto de las extremidades de los vertebrados se forma en posición central.

Los músculos de las extremidades se forman a partir de células derivadas del mesodermo de los somitas. Estas células expresan el gen Pax-3 durante su migración hacia la yema de la extremidad. Las células miogénicas primero forman las masas musculares primarias dorsal y ventral, que más adelante se dividen en los primordios individuales de cada músculo. El control morfogenético de los músculos reside en el tejido conectivo asociado

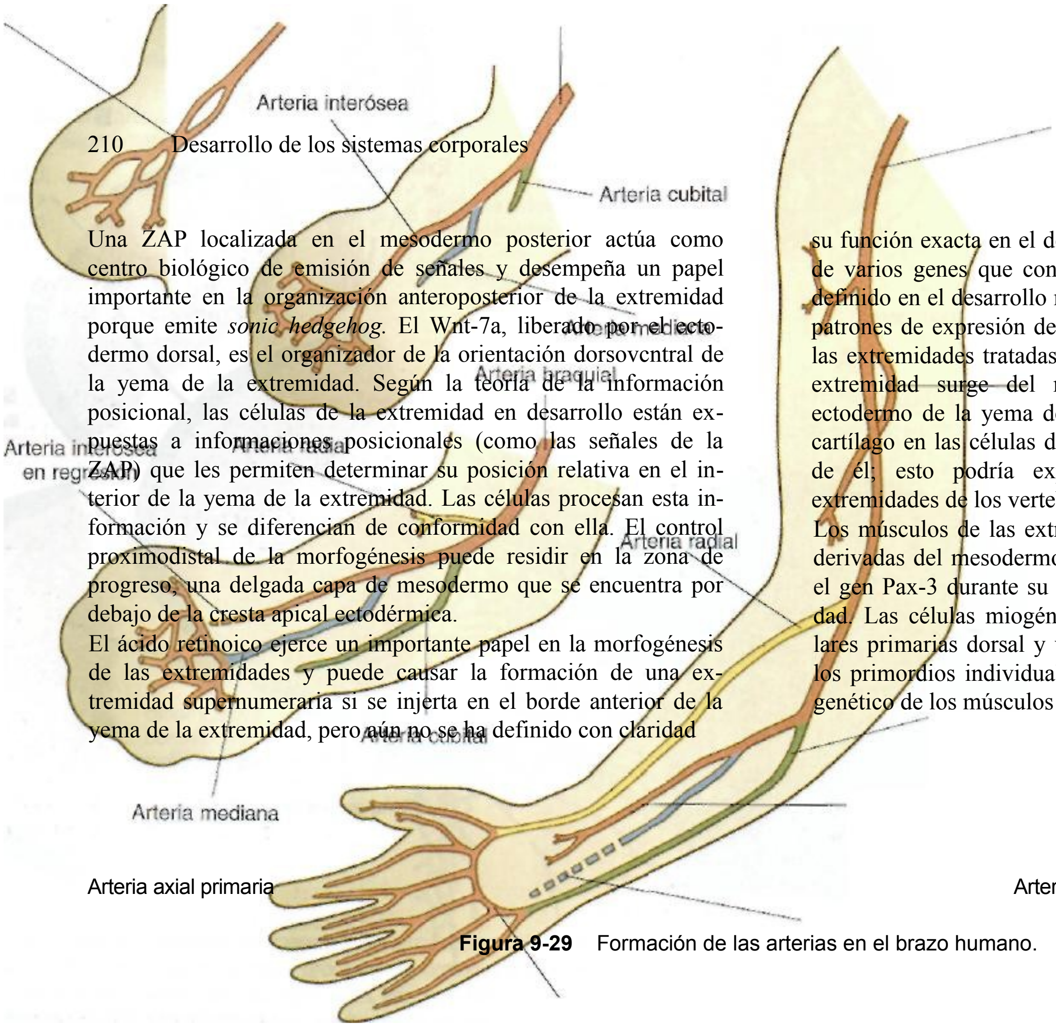

Arteria interósea
Arteria cubital
Arteria mediana
Arteria braquial
Arteria radial
Arteria interósea en regresión
Arteria radial
Arteria cubital
Arteria mediana

Figura 9-29 Formación de las arterias en el brazo humano.

Arteria axial primaria
Arteria braquial
Arteria axilar
Arteria braquial profunda
Arteria cubital
Arteria interósea
Arteria mediana en regresión
Arco palmar

CORRELACIÓN CLÍNICA 9-1

Anomalías de las extremidades

Debido a que son tan evidentes, las anomalías de las extremidades se describen con frecuencia en la bibliografía. No obstante, la etiología de gran número de ellas aún se desconoce, en especial cuando se consideran los casos individuales. Algunas anomalías de las extremidades que afectan a los seres humanos se asemejan a las que se han producido por manipulaciones experimentales específicas, muchas otras en cambio no pueden atribuirse a trastornos de mecanismos específicos.

Diversas anomalías de las extremidades se han atribuido a malformaciones vasculares, pero no siempre es fácil saber si éstas últimas precedieron o acompañaron al desarrollo general anómalo de la extremidad. Una de las explicaciones que han persistido para entender el defecto de reducción proxi-mal en la **focomelia** (figura 7-2), en la cual las estructuras distales de la extremidad están bien formadas, es el daño secundario de los vasos sanguíneos en la parte proximal de la yema de la extremidad después de que se ha establecido el patrón de las estructuras distales de la mano o del pie. Esto provocaría entonces la regresión de las estructuras proxima-les de la extremidad.

Algunos de los defectos más frecuentes de los miembros pueden atribuirse a causas mecánicas. Las **amputaciones intrauterinas** causadas por bandas o bridas amnióticas, presumiblemente originadas en desgarros del amnios, pueden consistir en la pérdida de partes de los dedos o incluso de las manos o los pies (figura 7-15). Otras deformidades, como el **pie zambo *(talipes equinovarus)*** y algunos casos de luxaciones congénitas, han sido atribuidas a presiones mecánicas mantenidas de la pared uterina sobre el feto, en especial en los casos de **oligohidramnios** (capítulo 6).

Otras anomalías de las extremidades son familiares y tienen base genética ya sea en la forma de rasgos dominantes o recesivos. Aunque se sabe que algunas anomalías como la amelia y la polidactilia existen como mutaciones en animales de laboratorio, el defecto del desarrollo que subyace a la génesis de un defecto humano en particular puede no ser el mismo que el del modelo animal; varios mecanismos defectuosos pueden dar lugar al mismo fenotipo.

Una deformidad muy poco frecuente es la **macromelia (o macrodactilia),** en la cual una extremidad o un dedo son considerablemente más grandes de lo normal. Estas anomalías se han asociado en ocasiones con neurofibromatosis, y quizá la cresta neural tenga que ver con este defecto.

y no en las células musculares mismas. Las etapas más tardías del desarrollo muscular pueden implicar muerte celular, fusión de los primordios de los músculos y desplazamiento de los primordios musculares hacia otras áreas.

- Los nervios crecen hacia la yema de la extremidad en desarrollo y se introducen en las masas musculares primarias conforme éstas se dividen para formar los músculos individuales. La emisión de señales locales son importantes para guiar a los axones en crecimiento hacia la extremidad en desarrollo.
- La vascularización de la yema de la extremidad surge de células que se desprenden de la aorta y de las venas cardinales por gemación, así como a partir de células mesodérmicas locales. El patrón vascular primario consta de una arteria central que drena en el seno marginal periférico y este, a su vez, en los canales venosos periféricos. Los vasos sanguíneos no se forman por debajo del ectodermo ni en las regiones centrales formado-ras de cartílago.
- Las anomalías de los miembros pueden ser el resultado de mutaciones genéticas, efectos farmacológicos, perturbación de las interacciones tisulares o efectos puramente mecánicos.

CASO CLÍNICO

Después de un embarazo y un parto normales, una mujer de 32 años dio a luz a un niño que pesó 3.400 g y que tenía una duplicación del pie izquierdo a lo largo del eje ante-roposterior. Hacia la izquierda de un dedo gordo único *(hallux)* había cuatro dedos adicionales organizados en forma simétrica en espejo, de manera que el patrón de los dedos de ese pie era 543212345 siendo el 1 el dedo gordo común. El bebé tenía otros dos hermanos mayores normales.

¿Cómo explicaría esta malformación con base en los mecanismos del desarrollo que aprendió en este capítulo?

____:
____¡

PREGUNTAS DE REPASO

1. ¿Cuál de las siguientes moléculas desempeña un papel importante en la determinación del eje dorsoventral de la extremidad en desarrollo?
   A. Msx-1
   B. Wnt-7a
   O Hoxd-13
   D. Pax-1
   E. FGF-8
2. ¿Qué molécula se asocia con la migración de las células miogénicas desde los somitas hasta la yema de la extremidad?
   A. Shh
   B. BMP-7
   C. FGF-4
   D. Pax-3
   E. En-1
3. ¿Cuál es la principal función de la cresta apical ectodérmica?
   A. Estimular el crecimiento de la yema de la extremidad

B. Establecer el eje anteroposterior de la yema de la extremidad
C. Determinar las características específicas de los derivados ectodérmicos de la extremidad
D. Determinar el patrón de crecimiento neural hacia el interior de la extremidad
E. Atraer el plexo subcutáneo de capilares a la yema de la extremidad

4. En el miembro en desarrollo el producto del gen *sonic hedgehog* (Shh) se genera en:
   A. La zona de progreso
   B. La región de la muerte de las células interdigitales
   C. La ZAP
   D. La cresta apical ectodérmica
   E. La masa muscular primaria
5. El tejido conectivo de la extremidad proviene de:
   A. El mesodermo paraxial
   B. La cresta neural
   C. El mesodermo intermedio
   D. El mesodermo de los somitas
   E. El mesodermo lateral
6. La formación del pie zambo se asocia con:
   A. Una ZAP mal ubicada
   B. Un defecto en la migración de las células desde los somitas
   C. Talidomida
   D. Oligohidramnios
   E. Un defecto de la cresta neural

62. Un bebé a cuya madre se le practicó una biopsia de la vellosidad coriónica durante el embarazo nació con un defecto: le faltaban las puntas de dos dedos. ¿Cuál es la posible causa?
63. Una mujer que se sometió a amniocentesis durante el embarazo dio a luz a un bebé con un pulgar duplicado. ¿Cuál es la posible causa?
64. Si los somitas cercanos a la región formadora de una extremidad se extirpan experimentalmente, las extremidades se forman sin músculos. ¿Por qué?
10. Un niño nace con dedos palmeados (sindactilia). ¿Cuál es la razón de esta anomalía?

REFERENCIAS

Brand-Sabcri B *et al:* Scatter factor/hepatocyte growth factor (SF/ HGF) induces emigration of myogenic cells at interlimb level in vivo, *DevBioll* 79:303-308,1996.

Brook WJ, Diaz-Benjumea FJ, Cohén SM: Organizing spatial pattern in limb development, *Annu Rev Cell Dev Biol* 12:161-180, 1996.

Christ B, Jacob HJ, Jacob M: Experimental analysis of the origin of the wing museulature in avian embryos, *Anat Embryol* 150:171-186, 1977.

Cihák R: Ontogénesis of the skeleton and intrinsic muscles of the human hand and foot, *Adv Anat Embryol Cell Biol* 46:1-194, 1972.

Coelho CND *et al.:* Altered expression of the chicken homeobox con-taining genes *GHox-7* and *GHox-7* in the limb buds *oilimbless* mu-tant chick embryos, *Development* 113:1487-1493, 1991.

Cohn MJ *et ai:* Fibroblast growth factors induce additional limb development from the flank in chick embryos, *Cell* 80: 739-746, 1995.

Dealy CN, Kosher RA: IGF-1, insulin and FGFs induce outgrowth of the limb buds of amelic mutant chick embryos, *Development* 122:1323-1330, 1996.

Dylevsky I: Connective tissue of the hand and foot, *Acta Univ Carol (MedMongr)* 127:1-195, 1988. Dylevsky I: Growth of the human embryonic hand, *Acta Univ Carol (MedMonogr)* 114:1-139, 1986. Fallón JF *et al.:* FGF-2 apical ectodermal ridge growth signal for chick Limb development, *Science* 264: 104- 107, 1994. Fcinbcrg RN: Vascular development in the embryonic limb bud. En Feinberg RN, Sherer GK, Auerbach R, eds.: *The development ofthe vascular system,* Basel, Suiza, 1991, Karger, págs. 136-148. Feinberg RN, Noden DM: Experimental analysis of blood vessel development in the avian wing bud, *AnatRec* 231:136-144, 1991. Fernandez-Teran M *et al.*: Limb initiation and development is normal in the absence ofthe mesonephros, *Dev Biol* 189: 246-255, 1997. Ganan Y *et al:* Role of TGF.ps and BMPs as signáis controlling the position of the digits and the áreas of interdigital cell death in the developing chick autopod, *Development* 122:2349-2357, 1996. Grieshammer U *et al:* The chick limbless mutation causes abnormali-ties in limb bud dorsal-ventral patterning implications for the me-chanism of apical ridge formation, *Development* 122:3851-386 1, 1996. Grim M, Wachtler F: Musclc morphogenesis in the absence of myogenic cells, *Anat Embryol* 183:67-70, 1991. Harrison RG: On relations of symmetry in transplanted limbs, *J Exp Zoo/32*:1-136, 1921. Herault Y, Duboule D: Le controle génétique du dévcloppement des membres, *Ann Genet* 39 222-232, 1996. Heymann S *et al:* Regulation and funclion of SF/HGF during migra-tion of limb muscle precursor cells in chicken, *Dev Biol* 180:566-578, 1996. Hinchliffe JR, Johnson DR: *The development ofthe vertébrate limb,* Oxford, Inglaterra, 1980, Clarendon. Izpisua-Belmontc J-C, Duboule D Homeobox genes and pattern formation in the vertébrate limb, *Dev Biol* 152:26-36, 1992. Izpisua-Belmonte J-C *et al:* Expression ofthe homeobox Hox-4 genes and the specification of position in chick wing development, *Nature* 350:585-589, 1991. Johnson RL, Tabin CJ: Molecular models for vertébrate limb development, *Cell* 90: 979-990, 1997. Kelley RO, Fallón JF: Ultrastructural analysis ofthe apical ectodermal ridge during morphogenesis. I. The human forelimb with special reference to gap junctions, *Dev Biol* 51:241-256, 1976. Laufer E *etal:* Expression of radical funge in limb-bud ectoderm regulares apical ectodermal ridge formation, *Nature* 386: 366-373, 1997. Logan C *et al:* The role of engrailed in establishing the dorsovcntral axis ofthe chick limb, *Development* 124: 2317-2324, 1997. Maini PK, Solursh M: Cellular mechanisms of pattern formation in the developing limb,*IntRevCytol* 129:91-133, 1991. Marigo A *et al:* Conservation in hedgehog signaling: induction of a chicken patched homolog by sonic hedgehog in the developing limb, *Development* 122:1225-1233, 1996. Michaud JL, Lapointe F, Le Douarin NM: The dorsoventral polarity of the presumptive limb is determined by signáis produced by the so-mites and by the lateral somatopleure, *Development* 124:1453-1463, 1997. Mrázková O: Blood vessel ontogeny in upper extremity of man as re-lated to developing muscles, *Acta Univ Carol (Med Monogr)* 115: 1-114, 1986.

Muragaki Y *et al:* Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in Hoxd 13, *Science* 272:548-551, 1996.

Nelson CE *et al:* Analysis of *Hox* gene expression in the chick limb bud, *Development* 122:1449-1466, 1996.

Niswander L *et al:* Function of FGF-4 in limb development, *Mol ReprodDev* 39:83-89, 1994.

Riddie RD *et ai:* Sonic hedgehog mediates the polarizing activity of the ZPA, Ce//75:1401-1416, 1993.

Rijli FM, Chambón P: Genetic interactions *oí Hox* genes in limb development: learning from compound mutants, *Curr Opin Genet Dev* 7:481-487, 1997.

Robert B *et al.:* The apical ectodermal ridgc regulates *Hox-7* and *Hox-8* gene expression in developing limb buds, *Genes Dev 5:* 2363-2374, 1991.

Robert E, Harris J, Kallen BAJ: The epidemiology of preaxial limb formations, *Reprod Toxico!* 11: 653-662, 1997.

Ros MA, Sefton M, Nieto MA: *Slug,* a zinc finger gene previously implicated in the early patterning of the mesoderm and the neural crest, is also involved in chick limb development, *Development* 124:1821-1829, 1997.

Ros MA *et al:* Apical ridge dependent and independcnt mesodermal domains of and *GHox-8* expression in chick limb buds, *Development* 116:811-818, 1992.

Ros MA *et al.:* The limb field mesoderm determines initial limb bud anteroposterior asymmetry and budding independent of sonic hedgehog or apical ectodermal gene expressions, *Development* 122:2319-2330, 1996.

Rubin L, Saunders JW: Ectodermal-mesodermal interactions in the growth of limb buds in the chick embryo constaney and temporary limits of the ectodermal induction, *Dev Biol* 28:94-112, 1972.

Sassoon D: *Hox* genes: a role for tissue development, *Am JRespir Cell Mol Bioll*:l-2, 1992.

Saunders JW: The proximodistal sequence of origin on the parts of the chick wing and the role of the ectoderm, *J Exp Zool* 108: 363-403, 1948.

Saunders JW, Gasseling MT: Ectodcrmal-mesenchymal interactions in the origin of limb symmetry. En Fleischmajer R, Billingham RE, eds.: *Epithelial-mesenchymal interactions,* Baltimore, 1968, Williams & Wilkins, págs 78-97.

Saunders JW, Gasseling MT, Saunders LC: Cellular death in morphogenesis of the avian wing, *Dev Biol* 5:147-178, 1962.

Seichert V: Significance of the dífferential growth, relative tissue shifts and the vascular bed in limb development, *Acta Univ Carol (MedMonogr)* 125 1-162, 1988.

Shinohara H *et al:* Development of inncrvation patterns in the upper limb of staged human embryos, *ActaAnat* 138:265-269, 1990.

Stephens TD: The wolffian ridge: history of a misconception, *Isis* 73: 254-259, 1982.

Storm EE, Kingsley DM: Joint patterning defeets caused by single and double mutations in members of the bone morphogenetic protein (BMP) family, *Development* 122:3969-3979, 1996.

Stratford T, Horton C, Maden M: Retinoic acid is required for the initiation of outgrowth in the chick limb bud, *Curr Biol* 6: 1124-1133, 1996.

Stratford TH, Kostakopoulou K, Maden M: Hoxb-8 has a role in establishing early anterior-posterior polarity in chick forelimb but not hindlimb, *Development* 124:4225-4234, 1997.

Summerbell D, Lewis JW, Wolpert L: Positional information in chick limb morphogenesis, *Nature* 244:492-496, 1973.

Swett FH Determination of limb-axes, *Q Rev Biol* 12:322-339, 1937.

Tabin CJ The initiation of the limb bud: growth factors, *Hox* genes, and retinoids, *Cell* 80:671-674, 1995.

Tabin CJ: Why we have (only) five fingers per hand: *Hox* genes and the evolution of paired limbs, *Development* 116:289-296, 1992.

Tanaka M *et al:* Induction of additional limb at the dorsal-ventral boundary of a chick embryo, *Dev Biol* 182:191-203, 1997.

Tickle C, Eichele G:Vertebrate limb development, *Annu Rev Cell Biol* 10:121-152, 1994.

Uhthoff H.K.: The *embryology ofthe human locomotor system,* Berlín, 1990, Springer-Verlag.

Wolpert L: Positional information revisited, *Development* 107(suppl): 3-12, 1989.

Yang Y, Niswander L: Interaction between the signalling molecules Wnt-7a and shh during vertébrate limb development: dorsal signáis regúlate anteroposterior patterning, *Cell* 80: 939-947, 1995.

Zvvilling E: Limb morphogenesis, *Adv Morphogen* 1:301-330, 1961.

10

SISTEMA NERVIOSO

En la formación del sistema nervioso están implicados muchos procesos fundamentales. Algunos de éstos predominan en ciertas etapas de la embriogénesis; otros se presentan sólo en una fase limitada y en localizacio-nes restringidas. Los principales procesos son:

65. **Inducción,** incluidas tanto la inducción primaria del sistema nervioso por parte de la notocorda subyacente como las inducciones secundarias producidas por los propios tejidos neurales.
66. **Proliferación,** primero como respuesta de las células del neuroectodermo a la inducción primaria y después para formar el número de células necesario para realizar todos los procesos morfogenéticos del sistema nervioso.
67. **Formación de patrones,** en la cual las células responden a seriales genéticas o ambientales para formar las subdivisiones fundamentales del sistema nervioso.
68. **Comunicación intercelular** y adhesión de células similares.
69. **Migraciones celulares,** de las cuales hay varios patrones definidos en el sistema nervioso.
70. **Diferenciación celular** tanto de las neuronas como de las células guales.
71. Formación de conexiones específicas o **sinapsis** entre las células.
72. **Estabilización o eliminación** de conexiones interneuronales específicas, en ocasiones asociadas con episodios masivos de muerte celular de neuronas no conectadas.
73. **Desarrollo progresivo de los patrones integrados** de función neurológica, cuyo resultado son los movimientos reflejos coordinados.

ESTABLECIMIENTO DEL SISTEMA NERVIOSO

Como se describió en el capítulo 4, la inducción primaria del sistema nervioso provoca la formación de una **placa neural** de ectodermo engrosado que cubre la notocorda. Los estudios moleculares llevados a cabo sobre todo en anfibios han arrojado nueva luz sobre los mecanismos de la inducción neural. Gran parte del ectodermo dorsal de los embriones en fase de gastrulación produce una proteína de señal, la **proteína 4 morfogenética ósea (BMP-4),** que parece inhibir al ectodermo dorsal para que no forme tejido neural. En vez de enviar señales inductivas positivas al ectodermo suprayacente, los inductores neurales, **nogina y cordina** (y la folistatina en los anfibios), bloquean la influencia inhibitoria del BMP-4, permitiendo así que el ectodermo dorsal forme tejido neural (la placa neural [figura 4-10]). Bajo la influencia de la nogina y la cordina solos, la placa neural inducida desarrolla características de prosencéfalo, mientras que el ectodermo neural inducido en presencia de **factor 8 de crecimiento de los fibroblastos (FGF-8)** forma la placa neural caudal (médula espinal). El ectodermo neural inducido en presencia tanto de nogina como de FGF-8 desarrolla características de prosencéfalo y de rombencéfalo. Poco después de la inducción neural, la placa neural comienza a plegarse para formar el **tubo neural** (figura 5-11).

Durante estas etapas muy incipientes del establecimiento del sistema nervioso, se presenta un impresionante cambio en la distribución de las **moléculas de adhesión celular (CAM)** sobre las superficies de las células ectodér-micas. Las CAM sobresalen de la membrana plasmática. Es típico que las células de características similares se adhieran por medio de iones de Ca^{++}, que fijan las CAM de una célula a las de otra (figura 4-15). En los embriones de pollo, las células del cpiblasto inicial expresan tanto N-**CAM** como L-CAM (E-cadherina) antes de que tenga lugar la inducción primaria. Conforme la placa neural toma forma después del primer suceso de inducción, los profundos cambios que se han producido en el ectodermo se reflejan no sólo en las formas de las células sino también en su expresión de las CAM. Las células neuroepiteliales pierden su L-CAM y expresan sólo N-CAM, en tanto que las células ectodérmicas no inducidas pierden la N-CAM pero retienen la L-CAM.

El tubo neural, que es la manifestación estructural de las primeras etapas del establecimiento del sistema nervioso, es una estructura prominente. En los seres humanos, domina el polo cefálico del embrión (figura 5-10). Este capítulo describe la forma en que el tubo neural se desarrolla en los componentes principales morfológicos y funcionales del sistema nervioso.

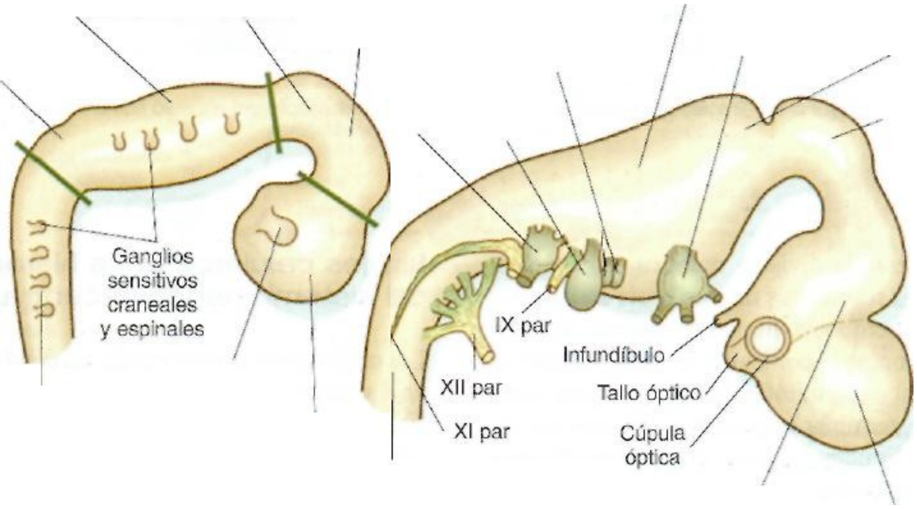
CONFORMACIÓN INICIAL DEL SISTEMA NERVIOSO

El cierre del tubo neural se produce primero en la región en la que aparecen los primeros somitas y se extiende en ambas direcciones, craneal y caudal (figura 5-10). Las regiones no fusionadas del tubo neural se conocen como los **neuroporos anteriores** y **posteriores.** Incluso antes del cierre de los neuroporos (24 días de gestación para el neuroporo craneal y 26 para el caudal), pueden distinguirse algunas subdivisiones fundamentales del sistema nervioso incipiente. Son reconocibles la futura médula espinal y el encéfalo, dentro del cual es posible distinguir el cerebro anterior **(prosencéfalo),** el cerebro medio **(mesencéfalo)** y el cerebro posterior **(rombencéfalo)** (figura 10-1 A).

Una fase importante en la conformación del sistema nervioso incipiente es el plegamiento global del polo cefálico del embrión en forma de C. Este plegamiento se asocia con la aparición, al final de la tercera semana, de una prominente **curvatura cefálica** del encéfalo en el nivel del mesencéfalo (figura 10-1 A). Pronto el encéfalo casi se dobla sobre sí mismo por la curvatura cefálica. Al comienzo de la quinta semana aparece la **curvatura cervical** en la unión entre el rombencéfalo y la médula espinal.

Hacia la quinta semana las tres partes iniciales del encéfalo se han subdividido adicionalmente en cinco (figuras 10-1 B y 10-2). El prosencéfalo da lugar al **telencéfalo** (cerebro terminal), que tiene unas prominentes evaginaciones laterales las cuales terminarán por convertirse en los hemisferios cerebrales, y un **diencéfalo** en situación más caudal. El diencéfalo se reconoce con facilidad a causa de las prominentes **vesículas ópticas** bilaterales que se evaginan desde sus paredes laterales. El mesencéfalo, que está doblado en ángulo agudo en la curvatura cefálica, permanece indiviso y tubular en su estructura general. El techo del rombencéfalo se adelgaza bastante y aparecen los primeros indicios de la subdivisión del mismo en **metencéfalo y mielencéfalo** más caudal. Estas cinco subdivisiones del encéfalo primitivo representan una organización fundamental que persiste hasta la edad adulta. Muchos otros componentes estructurales y funcionales añaden capas de complejidad al encéfalo en las siguientes semanas de la vida embrionaria.

HISTOGÉNESI



S EN EL SISTEMA NERVIOSO

Proliferación en el tubo neural

Poco después de la inducción, la placa neural que está engrosándose y el tubo neural primario se organizan en un epitelio seudoestratificado (figura 10-3). En este tipo de epitelio los núcleos parecen estar localizados en varias capas separadas dentro de las células neuroepiteliales elongadas. Los núcleos emprenden grandes desplazamientos de posición en el citoplasma de las células neuroepiteliales.

Las células neuroepiteliales se caracterizan por un alto grado de actividad mitótica, y la posición de los núcleos en el interior del tubo neural y su etapa del ciclo mitótico guardan una estrecha relación (figura 10-4). La síntesis de DNA tiene lugar en los núcleos localizados cerca de la **membrana limitante externa** (la lámina basal que rodea al tubo neural). Conforme estos núcleos se preparan para entrar en mitosis, migran dentro del citoplasma hacia la luz del tubo

Rombencéfalo
pineal
Curvatura cervical
Médula es
C
Mie
Mesencéfalo
Ganglios de los pares VII y VIII
Metencéfalo
Ganglio del X par
Vesícula auditiva
Mesencéfalo
o
lencéfal
Ganglio del V par
Diencéfalo
Vesícula óptica
Médula espinal
Prosencéfalo

Tele al
ncéf o

Figura 10-1 Anatomía básica del cerebro humano de tres partes (A) y de cinco partes

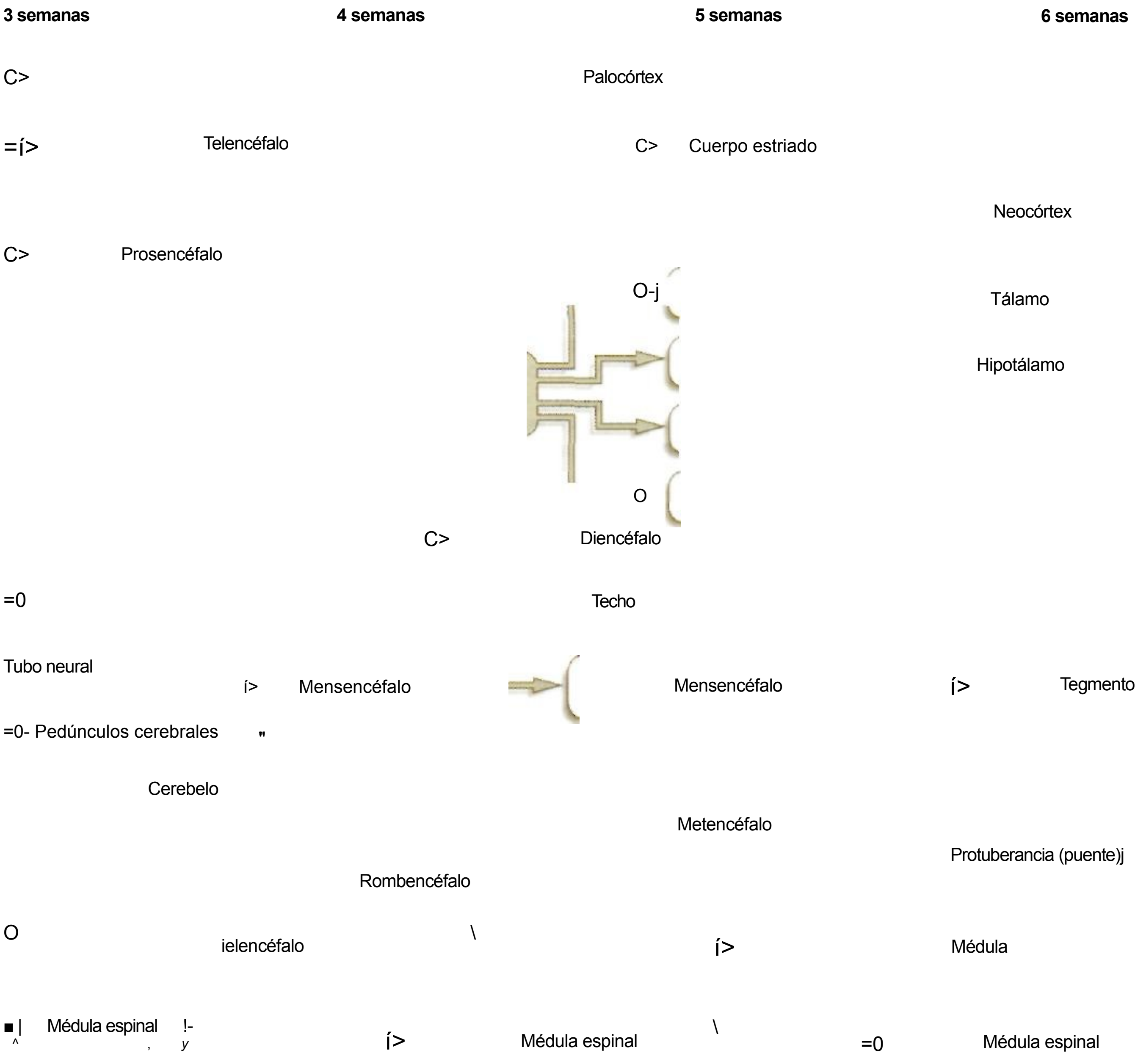

3 semanas
4 semanas
5 semanas
6 semanas
Palocórtex
Telencéfalo
Cuerpo estriado
Neocórtex
Prosencéfalo
Tálamo
Hipotálamo
Diencéfalo
Techo
Tubo neural
Mensencéfalo
Mensencéfalo
Tegmento
Pedúnculos cerebrales
Cerebelo
Metencéfalo
Protuberancia (puente)
Rombencéfalo
ielencéfalo
Médula
Médula espinal
Médula espinal
Médula espinal

Figura 10-2 Niveles crecientes de complejidad en el desarrollo del encéfalo humano.

neural, donde comienzan la división mitótica. Los núcleos de las dos células hijas resultantes migran hacia arriba en el citoplasma hacia la membrana limitante externa. En este punto tienen dos opciones: l) comenzar de nuevo la síntesis del DNA y regresar al ciclo mitótico, o 2) dejar para siempre el ciclo mitótico y terminar ocupando posiciones por debajo de la membrana limitante externa como **neuroblastos.** Éstos, que son células precursoras de las neuronas, comienzan a producir procesos celulares que terminan por convertirse en axones y dendritas.

Linajes celulares en la histogénesis del sistema nervioso central

Los orígenes de la mayoría de las células que se encuentran en el sistema nervioso central maduro pueden seguirse desde las **células madre pluripotenciales** situadas en el neuroepitclio primitivo (figura 10-5). Estas células pasan por numerosas divisiones mitóticas antes de madurar y convertirse en **células progenitoras bipotenciales,** que dan lugar ya sea a células progenitoras neuronales o a gliales. Esta bifurcación

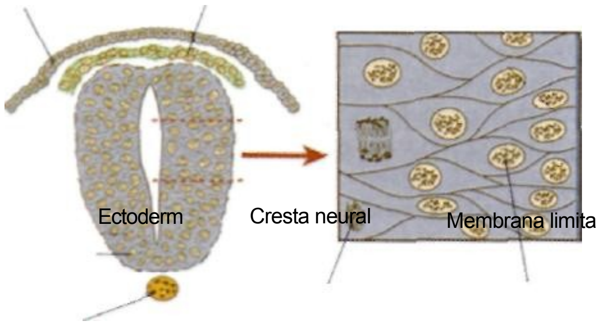
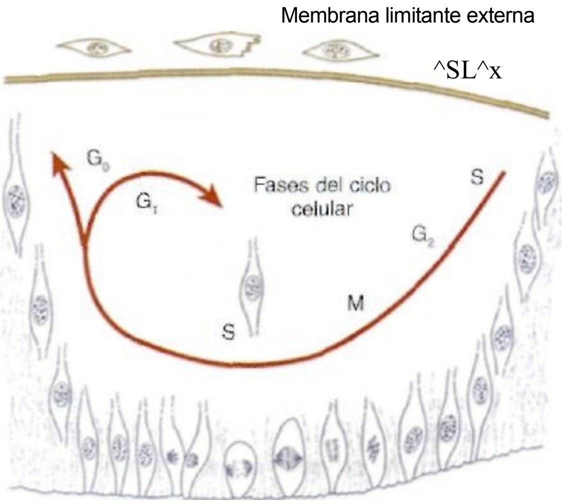

Ectoderm
Cresta neural
Membrana limitante externa (membrana
basal)
Tubo neural
Célula neuroepitelial
en división
Célula neuroepitelial intermitótica
Notocorda

Figura 10-3 *Izquierda,* Corte transversal a través del tubo neural inicial. *Derecha,* mayor aumento de un segmento de la pared del tubo neural.


Membrana limitante externa
^SL^x
G0
G1
Fases del ciclo celular
S
G2
M
S

del desarrollo se acompaña de un cambio en la expresión de los genes. Las células madre pluripotenciales expresan una proteína filamentosa intermedia denominada **nidina.** La nidina se regula curso abajo conforme los descendientes de las células progenitoras bipotenciales se separan en células progenituras neuronales, que expresan **proteínas de neurofila-**

Figura 10-4 Sucesos mitóticos en el tubo neural primitivo. En las células seudoestratificadas del tubo neural primitivo, los núcleos que sintetizan DNA (fase S) están localizados cerca de la membrana limitante externa. Los núcleos entonces se desplazan hacia el borde interno del tubo neural, donde tiene lugar la mitosis. Los núcleos de las células hijas luego se desplazan hacia la membrana limitante externa, donde las células que las contienen experimentan otra ronda de síntesis de DNA o se convierten en neuroblastos (G„).

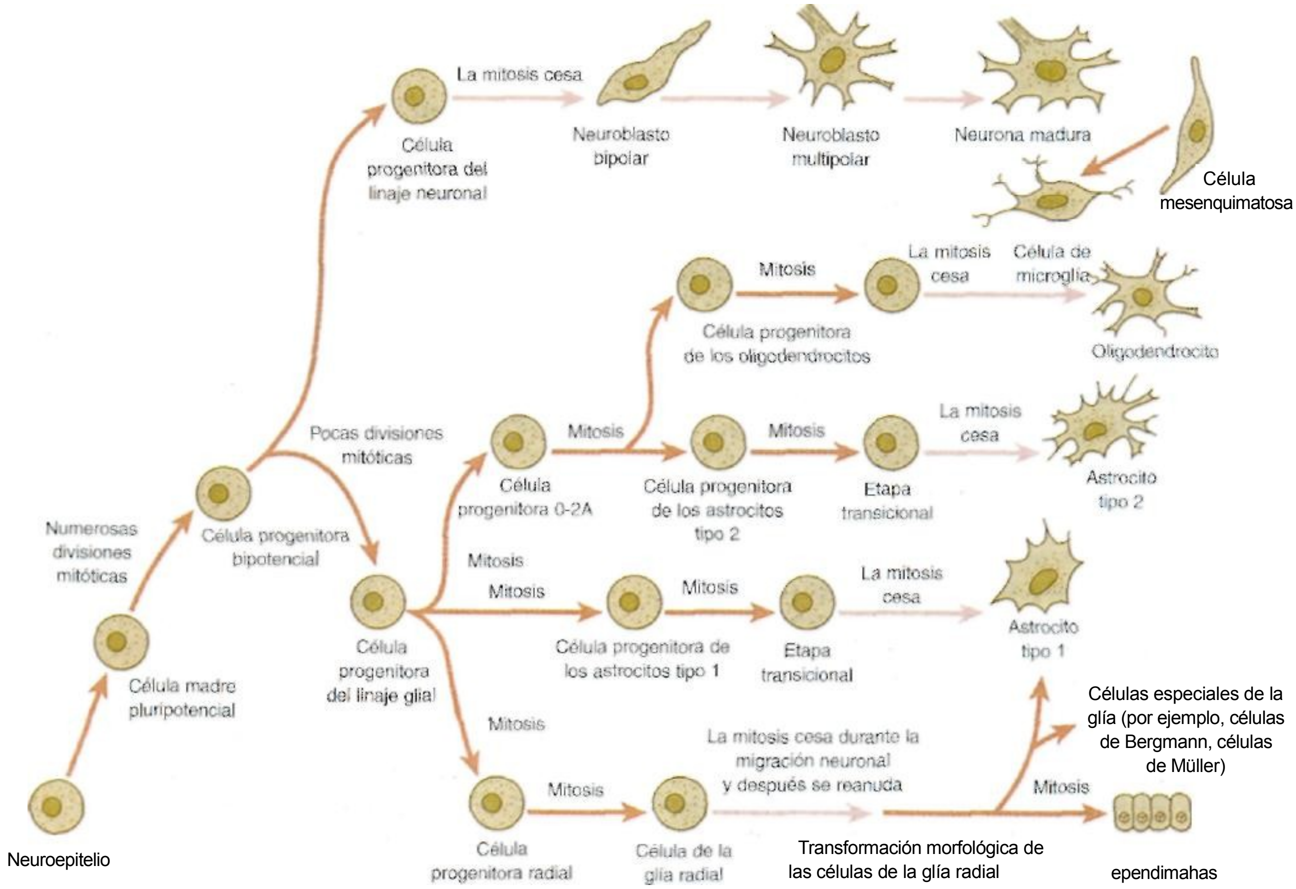

La mitosis cesa
Célula progenitora del linaje neuronal
Neuroblasto bipolar
Neuroblasto multipolar
Neurona madura
Célula mesenquimatosa
Mitosis
La mitosis cesa
Célula de microglía
Célula progenitora de los oligodendrocitos
Oligodendrocito
Pocas divisiones mitóticas
Mitosis
Mitosis
La mitosis cesa
Célula progenitora 0-2A
Célula progenitora de los astrocitos tipo 2
Etapa transicional
Astrocito tipo 2
Numerosas divisiones mitóticas
Célula progenitora bipotencial
Mitosis
Mitosis
Mitosis
La mitosis cesa
Célula madre pluripotencial
Célula progenitora del linaje glial
Célula progenitora de los astrocitos tipo 1
Etapa transicional
Astrocito tipo 1
Células especiales de la glía (por ejemplo, células de Bergmann, células de Müller)
Mitosis
Mitosis
La mitosis cesa durante la migración neuronal y después se reanuda
Mitosis
Neuroepitelio
Célula progenitora radial
Célula de la glía radial
Transformación morfológica de las células de la glía radial
ependimahas

Figura 10-5 Linajes celulares en el desarrollo del sistema nervioso central (basado en Cameron R, Rakic P: *Glía* 4:124-127, 1991).

mentos, y células progenitoras guales, que expresan **proteína acida glial fibrilar.**

Las **células progenitoras neuronales** dan lugar a una serie de neuroblastos. Los primeros **neuroblastos bipolares** poseen dos finos procesos citoplasmáticos delgados que contactan tanto con la membrana limitante externa como con la limitante del tubo neural. Por retracción del proceso interno, el neuroblasto bipolar pierde contacto con la limitante interna en el proceso de transformarse en un **neuroblasto unipolar.** Los neuroblastos unipolares acumulan grandes masas de retículo endoplásmico rugoso **(sustancia de Nissl)** en su citoplasma y después comienzan a emitir varios procesos citoplásmicos. En este punto, se les conoce como **neuroblastos multipolares.** Sus principales actividades en el desarrollo son emitir procesos axonales y dendríticos y establecer conexiones con otras neuronas u órganos terminales.

El otro linaje principal que se desprende de las células progenitoras bipotenciales **es** la línea glial. Las **células progenitoras guales** continúan realizando mitosis y su progenie se divide en varias líneas. Una, la **célula progenitura 0-2A** (figura 10-5), es la precursora de dos líneas de células gliales que terminan formando los **oligodendroci-tos y** los **astrocitos tipo 2.** Otro linaje glial da lugar a los **astrocitos tipo 1**. El origen de los oligodendrocitos es objeto de debate desde hace mucho tiempo, pero los estudios recientes han demostrado que en los seres humanos estas células se derivan de células progenitoras localizadas en la zona ventricular ventral (figura 10-6) a lo largo de la placa del suelo. Desde allí se diseminan a todo el encéfalo y la médula espinal y terminan formando las vainas de mielina que cubren los procesos neuronales en *la* sustancia blanca. La formación de los precursores de los oligodendrocitos depende de una señal inductiva procedente de la notocorda (posiblemente el *sonic hedgehog).* Si se trasplanta la noto**corda a lo** largo del tubo neural dorsal, los precursores de los oligodendrocitos se diferencian allí, lo cual demuestra que las células que tienen el potencial de formar oligodendrocitos residen en esa región, pero que normalmente no se desarrollan por falta de una señal inductora apropiada.

El tercer linaje glial tiene una historia más compleja. Las células progenitoras radiales dan lugar a las **células de la glía radial,** que actúan como cables guía en el encéfalo para la migración de las neuronas jóvenes (figura 10-21). Cuando las neuronas están migrando a lo largo de las células de la glía radial durante la mitad del embarazo, inhiben la proliferación de dichas células. Después de la migración neuronal, las células de la glía radial, ahora libres de la influencia inhibidora de las neuronas, reanudan el ciclo mitótico. Su progenie puede transformarse en varios tipos celulares; al parecer algunos pueden cruzar líneas de linaje y convertirse en astrocitos tipo 1 (figura 10-5). Otra progenie se diferencia en diversos tipos de células especializadas de la glía o incluso en **células ependimarias.** Según algunos autores, las células neuroepiteliales restantes representan otra fuente de células ependimarias.

No todas las células del sistema nervioso central se originan en el neuroepitelio. Las **células de microglía,** que tienen funciones fagocíticas después de producirse un daño cerebral, son células inmigrantes derivadas del mesodermo. Las células de microglia no se encuentran en el encéfalo en desarrollo sino después de que penetran en él los vasos sanguíneos.

Organización fundamental del tubo neural en desarrollo en un corte transversal

La médula espinal en desarrollo es un prototipo útil para el estudio de los rasgos estructurales y funcionales generales del sistema nervioso central ya que conserva su organización fundamental durante la mayor parte de su desarrollo. Con el comienzo de la división celular en el tubo neural, el neuroepitelio se engruesa y parece estratificarse. La capa de células más próxima a la luz **(canal central)** del tubo neural sigue siendo epitelial y se llama **zona ventricular** (la **zona ependimaria** de la antigua bibliografía). Esta zona, que aún contiene células mitóticas, termina por convertirse en el **epéndimo,** un epitelio columnar que tapiza el sistema ventricular y el canal central del sistema nervioso central (figu-

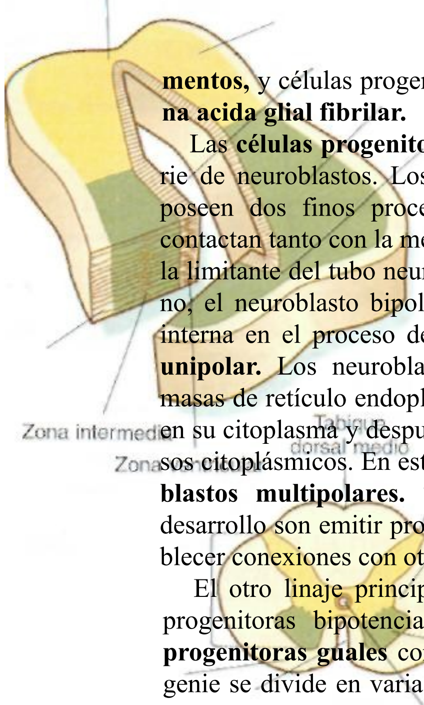


Figura 10-6 Regiones principales de los cortes transversales del tubo neural *(arriba)* y la médula espinal *(abajo).*

ra 10-6). Más allá de la zona ventricular se encuentra la zona **intermedia** (antes **capa del manto),** que contiene los cuerpos celulares de los neuroblastos posmitóticos en proceso de diferenciación. Conforme los neuroblastos continúan produciendo procesos axonales y dendríticos, los procesos conforman una **zona marginal** periférica que contiene procesos neuronales pero no cuerpos celulares.

A medida que la médula espinal madura, la zona ventricular se convierte en la sustancia gris, en la cual están localizados los cuerpos de las neuronas. La zona marginal recibe el nombre de *sustancia blanca* a causa del color que le dan los numerosos tractos de fibras nerviosas mielinizadas que pasan por esa capa (figura 10-6). Durante el desarrollo, las poblaciones de células progenituras en fase de proliferación en la zona ventricular terminan agotándose y las células remanentes se diferencian en el epitelio y la capa ependimaria.

Una vez que las capas básicas de la médula espinal se han establecido, es posible reconocer varios rasgos topográficos importantes en los cortes transversales de la médula. Un **surco limitante** en el interior del canal central divide la médula en una **placa alar** dorsal y una **placa basal** ventral a cada lado del canal central. Las placas alares derecha e izquierda están unidas en la región dorsal al canal central por una delgada **placa del techo,** y las dos láminas básales están conectadas en la región ventral por una **placa del suelo.**

La placa basal representa el componente motor de la médula espinal. Los axones que se originan de las neuronas localizadas en el **asta ventral** de la sustancia gris salen de la

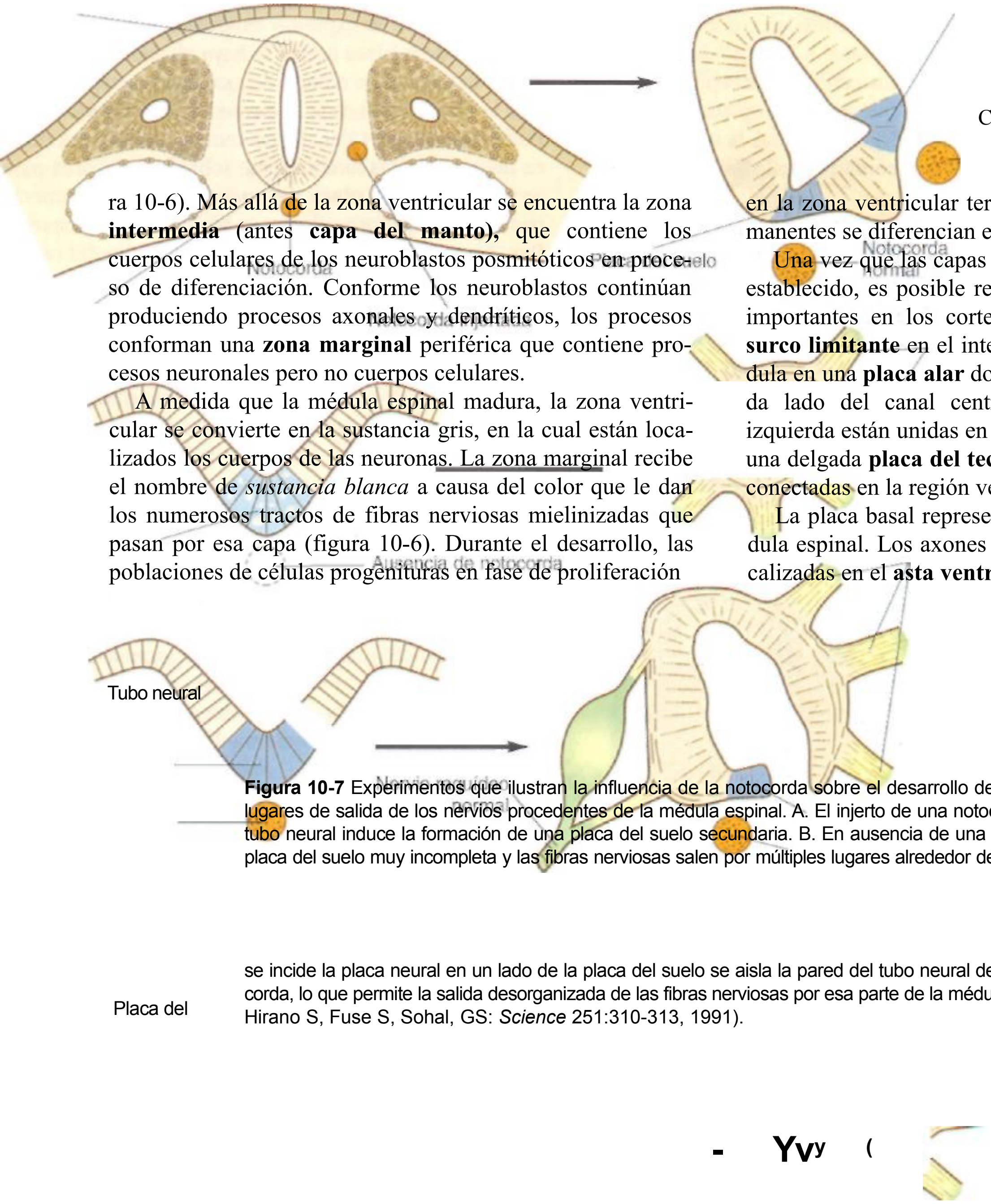

Notocorda
Placa del suelo
Notocorda injertada
Notocorda normal
Ausencia de notocorda
Nervios raquídeos normal
Tubo neural
Placa del suelo inducida
Notocorda injertada
B
Haces ectópicos de fibras nerviosas
Haces ectópicos de fibras nerviosas
Placa del
- Yvʸ (
Placa del suelo incompleta
Placa del suelo
Notocorda
Placa del suelo
Notocorda

Figura 10-7 Experimentos que ilustran la influencia de la notocorda sobre el desarrollo de la placa del suelo y los lugares de salida de los nervios procedentes de la médula espinal. A. El injerto de una notocorda adicional cerca del tubo neural induce la formación de una placa del suelo secundaria. B. En ausencia de una notocorda, se forma una placa del suelo muy incompleta y las fibras nerviosas salen por múltiples lugares alrededor de la médula espinal. C. Si se incide la placa neural en un lado de la placa del suelo se aisla la pared del tubo neural de la influencia de la notocorda, lo que permite la salida desorganizada de las fibras nerviosas por esa parte de la médula espinal (modificado de Hirano S, Fuse S, Sohal, GS: *Science* 251:310-313, 1991).

médula espinal convertidos en las **raíces motoras ventrales** de los nervios espinales (figura 10-13). La sustancia gris de la placa alar, llamada **asta dorsal,** está asociada con funciones sensitivas. Los axones sensitivos procedentes de los ganglios raquídeos (derivados de la cresta neural) entran en la médula espinal en forma de raíces dorsales y hacen sinapsis con las neuronas del cuerno dorsal. Una pequeña proyección de sustancia gris situada entre las astas dorsal y ventral en los niveles TI a L2 de la médula contiene los cuerpos celulares de las neuronas autonómicas. Esta proyección se denomina **asta lateral** o en ocasiones **columna gris intermediolateral** (figura 10-6).

La placa del suelo es mucho más que una conexión anatómica entre las placas básales derecha e izquierda. Las células de la futura placa del suelo son las primeras que se diferencian en la placa neural después de la inducción primaria del sistema nervioso. El trabajo experimental ha demostrado una influencia inductiva específica de la notocorda sobre las células neuroepiteliales que la cubren. Si se injerta una notocorda adicional a lo largo de la superficie lateral del tubo neural, las células neuroepiteliales situadas más cerca de está adquieren las propiedades de las células de la placa del suelo (figura 10-7). A la inversa, si se extirpa un segmento de notocorda normal, las células neuroepiteliales que la cubren no adquieren las propiedades de las células de la placa del suelo.

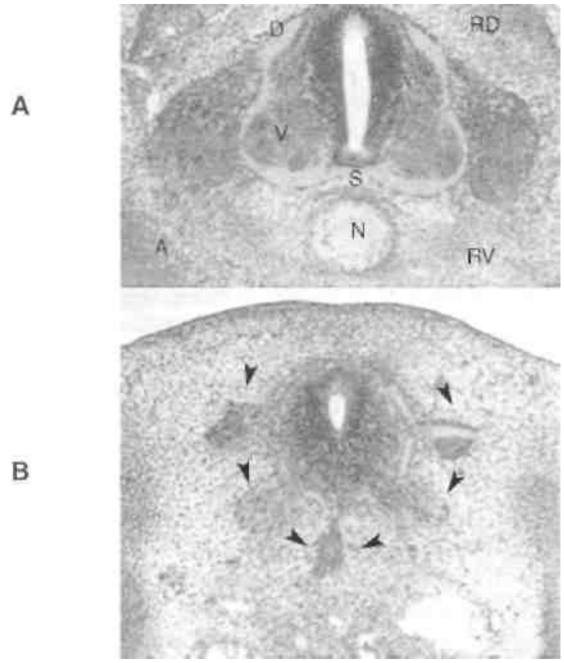


Figura 10-8 A. Microfotografía de la médula espinal normal embrionaria de la codorniz, B. en un experimento en el cual faltaba la notocorda, la médula espinal está desorganizada y tiene múltiples lugares de salida de las fibras nerviosas (figura *12-7 B).* Las flechas indican los nervios raquídeos ectópicos. D: dorsal, *V:* ventral, *RD:* raíz dorsal, *RV:* raíz ventral, *N:* notocorda, S: placa del suelo (tomado de Hirano S, Fuse S, Sohol, GS: *Science* 251:310-313, 1991).

A través de su acción sobre la placa del suelo, la notocorda también ejerce un profundo efecto sobre la organización de las raíces dorsales y ventrales que entran y salen de la médula espinal. Si falta la notocorda, el tubo neural se cierra, aunque no se reconocen como tales las raíces dorsales y ventrales. En su lugar aparecen numerosas fibras nerviosas ectópicas (figura 10-8). Si se incide la futura placa del suelo, el lado del tubo neural sobre el cual se localiza la notocorda desarrolla raíces dorsales y ventrales normales, mientras que el lado que carece de estas estructuras da lugar a raíces ectópicas (figura 10-7 C).

Algunos estudios recientes proporcionan una base molecular para entender la configuración del patrón del corte transversal en el interior de la placa y el tubo neural primitivos (figura 10-9). En la placa neural temprana los factores de transcripción que contienen *homeobox,* Pax-3, Pax-7, Msx-1 y Msx-2 se expresan en toda la placa neural. Incluso antes de que la placa neural se haya plegado para convertirse en el tubo neural, la notocorda, que en esta etapa está adherida a la placa neural en la línea media, libera *sonic hedgehog.* Las señales locales del shh estimulan a las células de la placa neural situadas directamente sobre la notocorda para que se transformen en **placa del suelo.** Una de las primeras etapas en esta transformación es la represión de la expresión de Pax-3 y Pax-7, lo cual permite que las células del neuroectodermo localizadas cerca de la línea media de la placa neural asuman un destino ventral (es decir, placa del suelo, placa basal). Las células mismas de la placa del suelo se convierten en lugares de producción de *sonic hedgehog.* El shh producido tanto por la notocorda como por la placa del suelo se difunde entonces lateralmente a través de la placa neural e induce a las células de ambos lados de la placa del suelo a convertirse en **motoneuronas.**

Además de inducir las motoneuronas, la placa del suelo desempeña otros papeles en el sistema nervioso en desarrollo. Varios grupos de procesos neuronales cruzan de un lado del sistema nervioso central al otro a través de la placa del suelo en forma de **axones comisurales.** Estos axones, que provienen de cuerpos celulares neuronales ubicados en la mitad dorsal del tubo neural, son atraídos hacia la placa del suelo por moléculas específicas que se producen en esa región (por ejemplo, la **netrina-1).** En animales mutantes que carecen de netrina-1, los axones comisurales están desorganizados y no cruzan hacia el otro lado a través de la placa del suelo. La placa del suelo no sólo atrae ciertos tipos de axones, sino que también rechaza a otros. Un claro ejemplo es el nervio patético (IV par craneal), cuyos axones no cruzan al otro lado desde sus cuerpos celulares de origen a causa de la presencia de algunas moléculas que lo rechazan y que aún no están aclaradas en la placa del suelo del mesencéfalo.

El desarrollo de la organización en el corte transversal del tubo neural comprende no sólo una influencia ventralizante de la notocorda, sino también una influencia opuesta dorsalizante del ectodermo epidérmico adyacente al tubo neural en desarrollo. En las regiones laterales de la placa neural (futura región dorsal del tubo neural), la BMP-4 y la BMP-7, expresadas por el ectodermo no neural en la unión entre el ectodermo y la placa neural lateral, ejercen un efecto inductor dorsalizante sobre las células neuroectodérmicas al elevar los niveles de Pax-3, Pax-7, Msx-1 y Msx-2. Esto redunda en la formación de la placa del techo y la placa alar. Además, la misma influencia inductiva estimula la expresión de un factor de transcripción, el *slug,* en las futuras células de la cresta neural antes de que hayan dejado el tubo neural. Después del cierre del tubo neural, la influencia de la BMP induce la formación de interneuronas sensitivas en la mitad dorsal (placa alar) de la médula espinal.

FORMACIÓN Y SEGMENTACIÓN DEL PATRÓN CRANEOCAUDAL

Por medio de la inducción neural, el sistema nervioso central incipiente se organiza en regiones amplias que desarrollarán características craneales, medias y caudales (pág. 70). Pronto, esto va seguido de la aparición de las subdivisiones morfológicas mencionadas en la figura 10-2. En un nivel aún más fino, los segmentos llamados **rombómeros** apare-

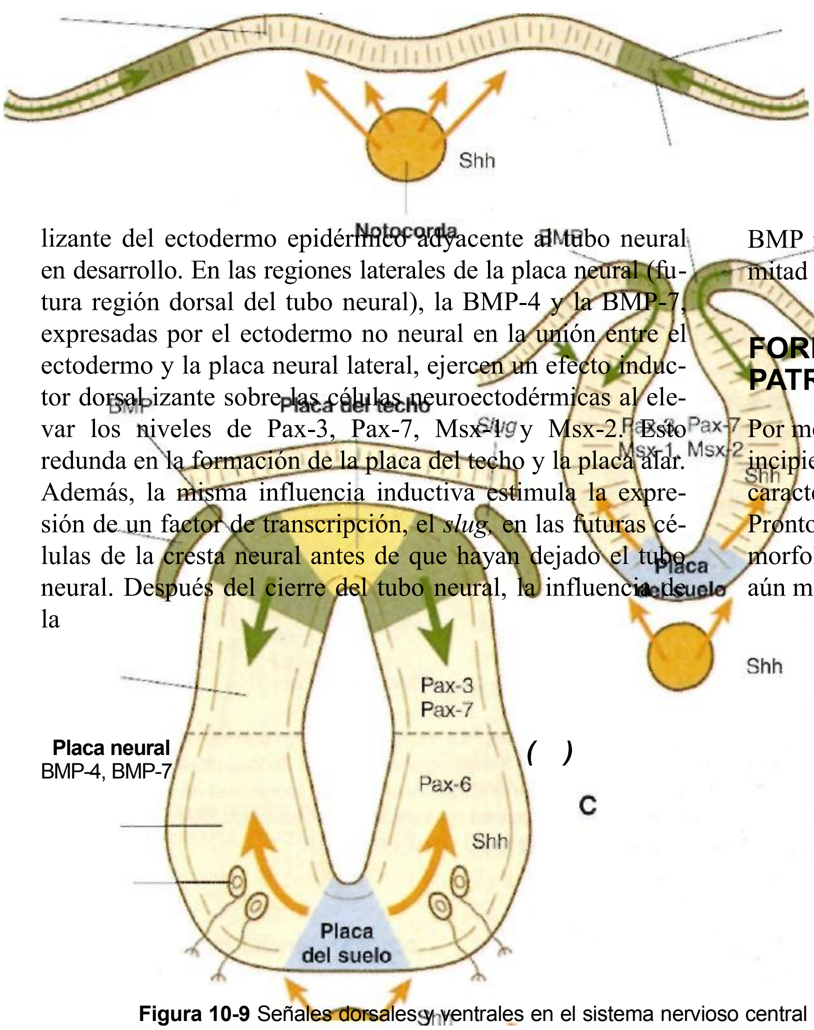

Shh
Notocorda
BMP
BMP
Placa del techo
Slug
Pax-3
Pax-7
Msx-1
Msx-2
B
Shh
Placa del suelo
Shh
Pax-3
Pax-7
Pax-6
Shh
C
Placa del suelo
Shh
Placa neural
BMP-4, BMP-7
( )
Slug
BMP-4, BMP-7
Futura cresta neural
Slug
Cresta neural
Cresta neural
Placa alar
Placa basal
Motoneuronas

Figura 10-9 Señales dorsales y ventrales en el sistema nervioso central inicial. A. Las señales procedentes del *sonic hedgehog* (Shh) *(flechas naranja)* en la notocorda inducen la placa del suelo. B. En la parte dorsal del futuro tubo neural, la BMP-4 y la BMP-7 *(flechas verdes)* procedentes del ectodermo adyacente al tubo neural induce el *slug* en la futura cresta neural y mantiene la expresión del Pax-3 y el Pax-7 en la parte dorsal. En la región ventral, el *sonic hedgehog,* ahora producido por la placa del suelo, induce las motoneuronas. C. El *sonic hedgehog,* producido por la placa del suelo, suprime la expresión de los genes *Pax* dorsales *(Pax-3* y *Pax-7)* en la mitad ventral del tubo neural.

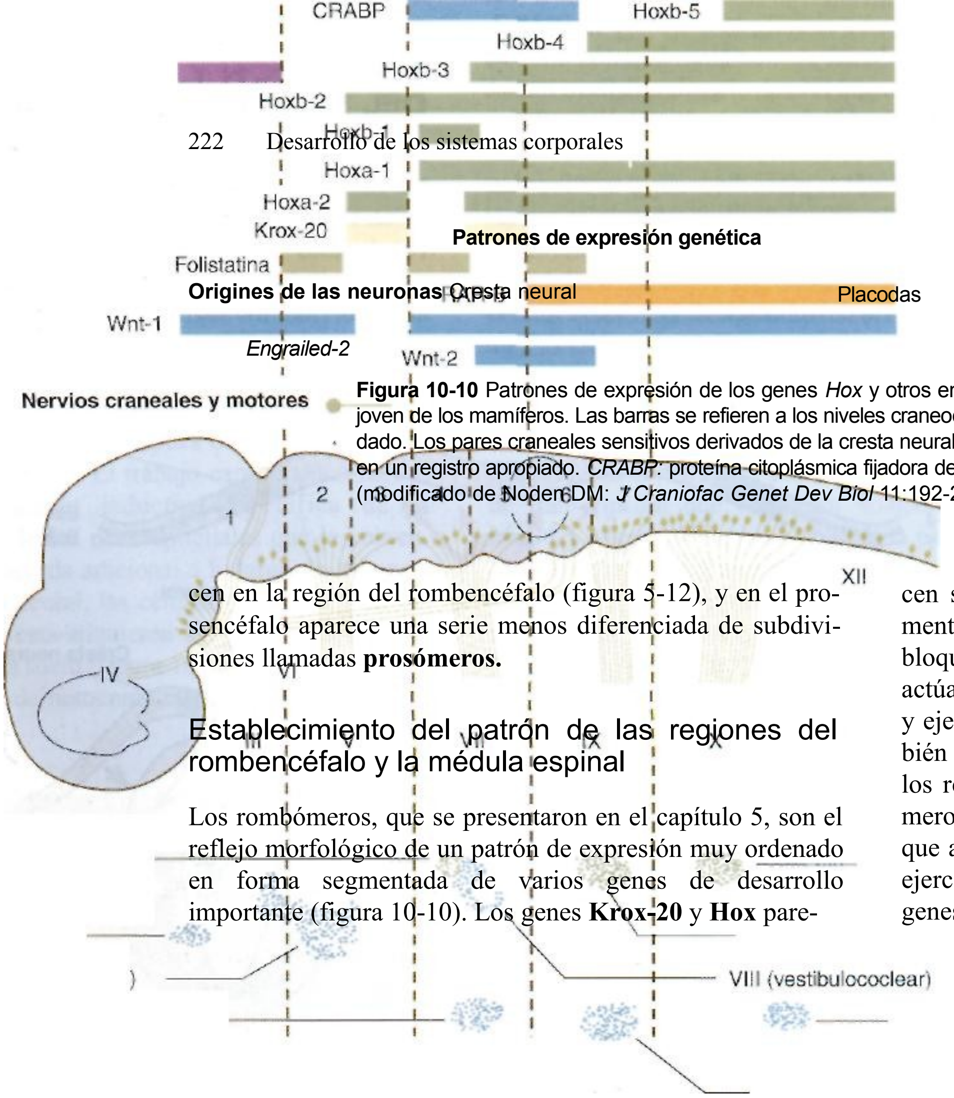

Patrones de expresión genética
CRABP
Hoxb-5
Hoxb-4
Hoxb-3
Hoxb-2
Hoxb-1
Hoxa-1
Hoxa-2
Krox-20
Folistatina
RAR-β
Wnt-1
Engrailed-2
Wnt-2
Nervios craneales y motores
1
2
3
5
6
IV
VI
III
V
VII
IX
X
XII
VIII (vestibulococlear)
Origines de las neuronas
Cresta neural
Placodas
Distal del X (nodoso)
Distal del IX (petroso)
Ganglios craneales
Proximal del Vil
(techo)
Ciliar
V (trigémino
Distal del Vil (geniculado)
Proximal del X
(yugular)
Proximal del IX (superior)

Figura 10-10 Patrones de expresión de los genes *Hox* y otros en relación con los datos anatómicos del embrión joven de los mamíferos. Las barras se refieren a los niveles craneocaudales de la expresión de un producto genético dado. Los pares craneales sensitivos derivados de la cresta neural y los precursores de las placodas se establecen en un registro apropiado. *CRABP:* proteína citoplásmica fijadora de ácido retinoico, *RAR:* receptor de ácido retinoico (modificado de Noden DM: *J Craniofac Genet Dev Biol* 11:192-213, 1991).

cen en la región del rombencéfalo (figura 5-12), y en el prosencéfalo aparece una serie menos diferenciada de subdivisiones llamadas **prosómeros.**

Establecimiento del patrón de las regiones del rombencéfalo y la médula espinal

Los rombómeros, que se presentaron en el capítulo 5, son el reflejo morfológico de un patrón de expresión muy ordenado en forma segmentada de varios genes de desarrollo importante (figura 10-10). Los genes **Krox-20** y **Hox** parecen ser esencial en la determinación de la naturaleza segmentaría del rombencéfalo. Si el *Krox-20* en los ratones es bloqueado, no se forman los rombómeros 3 y 5. El *Krox-20* actúa comúnmente en el flujo de expesión de los genes *Hox* y ejerce control regulador local sobre ellos. El *Krox-20* también corre arriba en el flujo de expresión de los genes para los receptores que restringen que las células de los rombómeros pares y los impares se mezclen entre sí. De una forma que aún no se comprende del todo, el ácido retinoico parece ejercer un control aún más amplio de la expresión de los genes *Hox.* Como en la segmentación de las vértebras

Tabla 10-1 Relaciones entre los neurómeros, los arcos branquiales, los pares craneales y la cresta neural

Neurómeros primarios	Neurómeros secundarios	SSA	SVE	GSE		Cresta neural	Arcos branquiales
		Origen aparente de los pares craneales					
IVI-	T D1 D2 M1 LM2 Istmo r1 r2 r3 r4 r5 r6 r7 r8						
RÁ						Mesencefálico	
					¡V		
RB						Trigeminal	
				V			
RC						Ótico	] 2 } 3
			VIII	Vil			
RD						Glosofaríngeo	} 4-6
				IX X, XI	VI		
						Vagal	
					XII	Hipogloso	

i de Müller F, O'Rahilly R: *ActaAnat\58:* 83-99,1997. SSA aferente somático especial, *SVE* eferente visceral especial, *GSE* eferente somático general, *P:* prosencefalo, *T:* telencefalo, *D:* diencéfalo, *M.* mesencefalo, *R:* rombencefalo, *r.* rombomero.

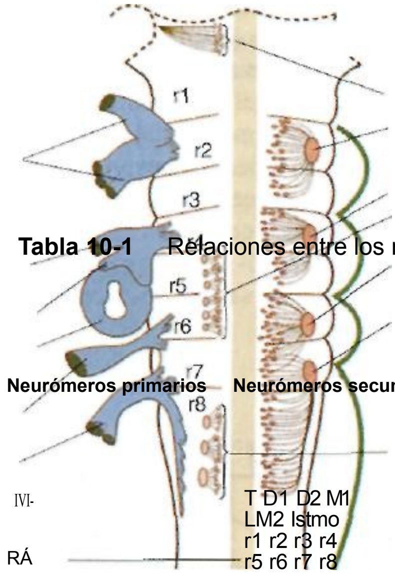


Figura 10-11 Origen de los pares craneales en relación con los rombómeros *(r)* en el encéfalo en desarrollo (basado en Lumsden A, Keynes R: *Nature* 337:424-428, 1989).

(págs. 165-166), el exceso de ácido retinoico causa un desplazamiento rostral en la expresión de los genes *Hox* y un desplazamiento caudal a nivel de los rombómeros, de manera que un rombomero dado se transforma en el siguiente más caudal. Por el mismo motivo, el resultado de una deficiencia de ácido retinoico es la formación de un rombencefalo pequeño sin rombómeros caudales.

La correspondencia entre los rombómeros del rombencefalo en desarrollo y otras estructuras de la región del cráneo y de los arcos branquiales es notable (capítulo 13). Los pares craneales, que tienen un patrón muy ordenado en virtud del cual van a inervar estructuras derivadas de los arcos branquiales y otras estructuras de la cabeza, tienen un origen igualmente muy ordenado con respecto a los rombómeros (figura **10-11).** Por ejemplo, el par craneal V inerva estructuras derivadas del primer arco branquial. Los pares craneales VII y IX inervan las estructuras del segundo y el tercer arcos, respectivamente. En embriones de aves, las especies más ampliamente estudiadas, los cuerpos celulares de los componentes motores de los pares craneales V, Vil y IX al comienzo se encuentran exclusivamente en los rombómeros 2, 4 y 6. Los estudios con inyección de colorantes han demostrado que la progenie de un solo neuroblasto se queda dentro del rombomero que contiene la célula inyectada, lo cual sugiere que los rombómeros tienen las mismas propiedades que los compartimientos celulares. Los axones que contribuyen a un par craneal se extienden hacia los lados en el interior del rombomero y convergen en un lugar común de salida en el punto medio craneocaudal del rombomero. En una etapa algo más tardía del desarrollo, las motoneuronas que se originan en el siguiente rombomero más caudal (3,5, 7) extienden sus axones hacia los lados. No obstante, antes de que los axones alcancen el borde del rombomero, se cruzan en los rombómeros 2, 4 ó 6 y convergen sobre el lugar de salida de los axones motores en el rombomero de número par. Los estudios comparativos indican diferencias de especie en la relación entre los rombómeros y los orígenes de los pares craneales. Las relaciones entre los neurómeros y los pares craneales se muestran en la tabla 10-1.

Los cuerpos celulares (en el interior del sistema nervioso central, la colección de cuerpos celulares de un par craneal se denomina **núcleo)** de los pares craneales que inervan los arcos branquiales surgen a lo largo del eje craneocaudal. Los núcleos motores de otros pares craneales que inervan estructuras somáticas (por ejemplo, los músculos extraoculares o la lengua) surgen en una columna craneocaudal diferente a lo largo del rombencéfalo y no ocupan rombómeros adyacentes (figura 10-11).

Las evidencias directas e indirectas indican que las propiedades de las paredes de los rombómeros impiden que los axones se extravíen hacia los rombómeros vecinos. Una propiedad celular, que también es característica de las regiones de somitas que restringen el movimiento de las células de la cresta neural, es la capacidad de las células de la pared del rombómero de unirse a lectinas específicas. En aparente contradicción con la compartimentalización que se acaba de describir, los procesos que crecen a partir de los neuroblastos sensitivos y de los nervios de un tracto llamado *fascículo longitudinal medial* son libres para cruzar las fronteras romboméricas. Los vasos sanguíneos entran primero en el rombencéfalo en la región de la placa del suelo poco después de la salida de los axones motores y se diseminan dentro de las uniones romboméricas. Se desconoce la forma en que las ramas vasculares reconocen las fronteras de los rombómeros.

En contraste con el rombencéfalo, el patrón de los nervios que surgen de la médula espinal no parece ser determinado por la compartimentalización craneocaudal que opera en la médula. En vez de ello, el carácter segmentario de los nervios raquídeos lo determina el mesodermo de los somitas a lo largo del tubo neural. Las motoneuronas que crecen a partir de la médula espinal y las células migratorias de la cresta neural pueden penetrar con facilidad el mesodermo rostral del somita, pero parece que la mitad caudal del mismo las rechaza. El resultado es un patrón regular de crecimiento de **los** nervios raquídeos, con un par bilateral de nervios raquídeos por cada segmento corporal. Si se rota el tubo neural inicial sobre su eje craneocaudal el resultado no es un patrón anómalo de los nervios raquídeos; esto fortalece aún más el punto de vista de que el patrón de éstos no se genera dentro del tubo neural mismo. A pesar de muchos estudios realizados sobre las diferencias moleculares que hay entre el mesodermo anterior y el posterior de las somitas, todavía no se ha dilucidado la base molecular exacta de la repulsión o la atracción de los nervios raquídeos por las regiones específicas de los somitas.

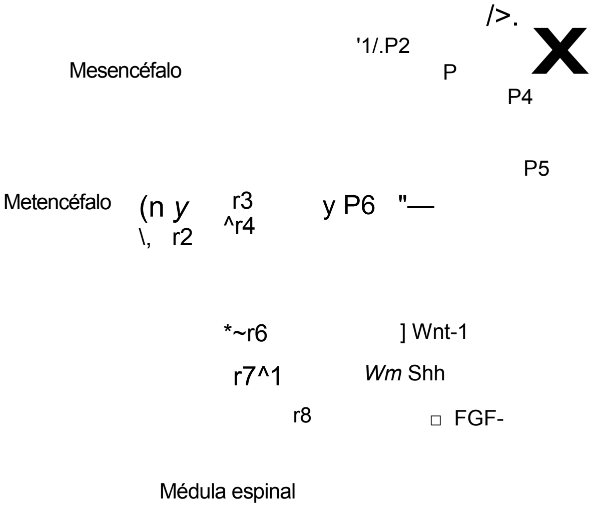


Figura 10-12 Encéfalo completo de un embrión de vertebrado que muestra la segmentación del rombencéfalo (rombómeros *[r])* y del prosencéfalo (prosómeros [P]) y la distribución de las principales moléculas de señales. La región emisora de señales del mesencéfalo/rombencéfalo se indica mediante las flechas que aparecen en situación rostral al primer rombómero. Las flechas que aparecen entre el segundo y el tercer prosómeros representan una región hipotética emisora de señales del prosencéfalo. *MMB:* frontera entre el mesencéfalo y el metencéfalo (adaptado de Bally-Cuif L, Wassef M: *Curr Opin Genet Dev* 5:450-458, 1995).

Establecimiento del patrón en la región del mesencéfalo

Uno de los mecanismos fundamentales del establecimiento del patrón en la región del mesencéfalo es un centro emisor de señales moleculares localizado en la frontera entre el mesencéfalo y el metencéfalo (figura 5-13). La principal molécula de señales parece ser el **FGF-8,** que se expresa en un estrecho anillo situado en el borde rostral del primer rombómero, una subdivisión del metencéfalo. En coordinación con el Wnt-1, el **FGF-8** induce la expresión de los genes *engrailed,* **En-1** y **En-2,** que se expresan en concentraciones decrecientes a distancias crecientes respecto del centro de señales de FGF-8 (figura 5-13). Este centro de señales induce y polariza la región dorsal del mesencéfalo y el cerebelo.

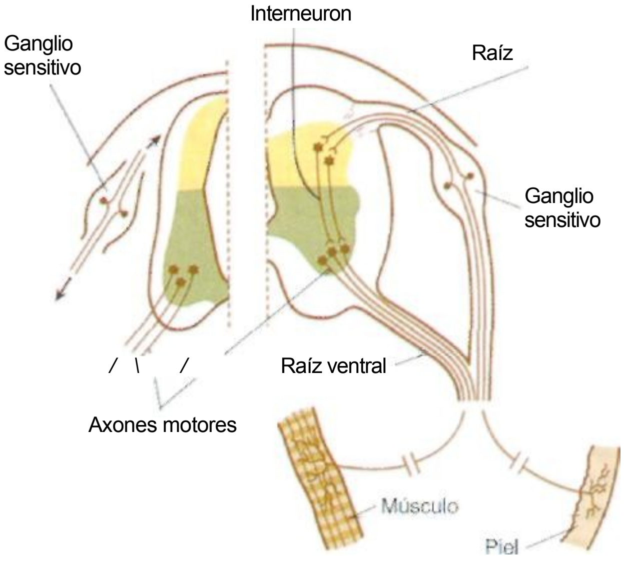


Figura 10-13 Desarrollo de un nervio periférico. *Izquierda,* Embrión inicial. *Derecha,* Feto.

Los injertos del centro del señales, llamado *región ístmica,* o las cápsulas que liberan FGF-8 sólo dentro de regiones más craneales del prosencéfalo del embrión de ave inducen un segundo techo (mesencéfalo dorsal o colículos de los mamíferos). De manera parecida, los injertos ístmicos en regiones del rombencéfalo pueden inducir estructuras cerebelares supernumerarias.

Una conclusión derivada de los estudios moleculares recientes es que, al menos en algunas especies, la frontera entre los futuros mesencéfalo y rombencéfalo no corresponde a la estrechez anatómica existente entre el mesencéfalo y el rombencéfalo. En vez de ello, está localizada en situación craneal a esa constricción en un plano marcado por el límite caudal de la expresión del gen con *homeobox,* **Otx-2.**

Establecimiento del patrón en la región del prosencéfalo

Aunque algunos investigadores han subdividido el prosencéfalo inicial en segmentos llamados **prosómeros** (figura 10-12), existe muy poca información definitiva sobre el control del establecimiento del patrón del prosencéfalo. Los estudios realizados con células marcadas indican que, en contraste con los rombómeros, las células pueden migrar a través de las fronteras entre los prosómeros. En especial en la región del futuro telencéfalo, no parece haber gran compartimentalización. Se ha sugerido que una estrecha banda de expresión de ***sonic hedgehog*** en la frontera entre los futuros tálamos dorsal y ventral es un centro de señales del prosencéfalo, pero se necesita más investigación para verificar esa hipótesis. Aunque la notocorda no existe subyacente al prosencéfalo embrionario y tampoco posee una placa del suelo, el *sonic hedgehog* se expresa en una franja craneocaudal situada a lo largo del telencéfalo y el diencéfalo. Como en la médula espinal incipiente, el *sonic hedgehog* induce la formación de las motoneuronas ventrales en esas regiones del prosencéfalo.

SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Organización estructural de un nervio periférico

La formación del nervio periférico comienza con el crecimiento de los axones desde los neuroblastos motores localizados en la placa basal (la futura asta ventral de la sustancia gris) de la médula espinal (figura 10-13). Cerca de la parte dorsal de la médula espinal, unos procesos delgados también

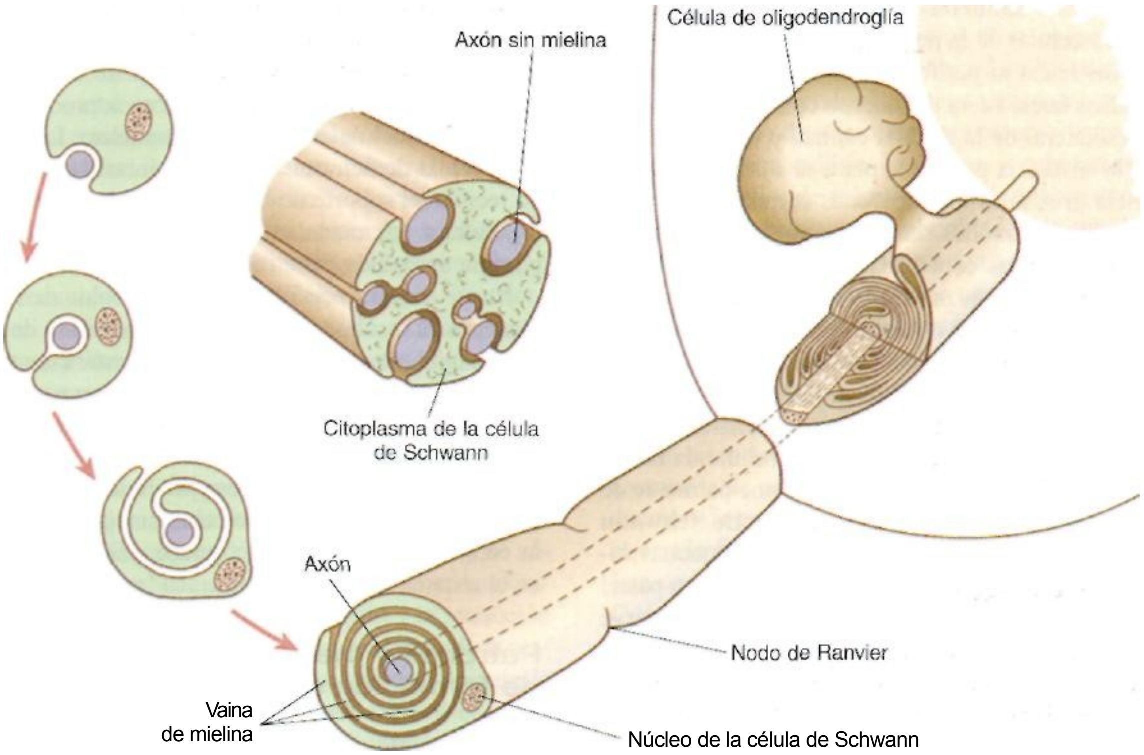

Axón sin mielina
Célula de oligodendroglía
Citoplasma de la célula de Schwann
Axón
Nodo de Ranvier
Vaina de mielina
Núcleo de la célula de Schwann

Figura 10-14 Mielinización en los sistemas nerviosos central *{derecha)* y periférico *{izquierda).* En el sistema nervioso central, la mielina la forman las células de oligodendroglía. En el sistema nervioso periférico, las células de Schwann se disponen alrededor de los axones individuales. El inserto muestra un corte a través de un grupo de fibras nerviosas no mielinizadas rodeadas por el citoplasma de una sola célula de Schwann.

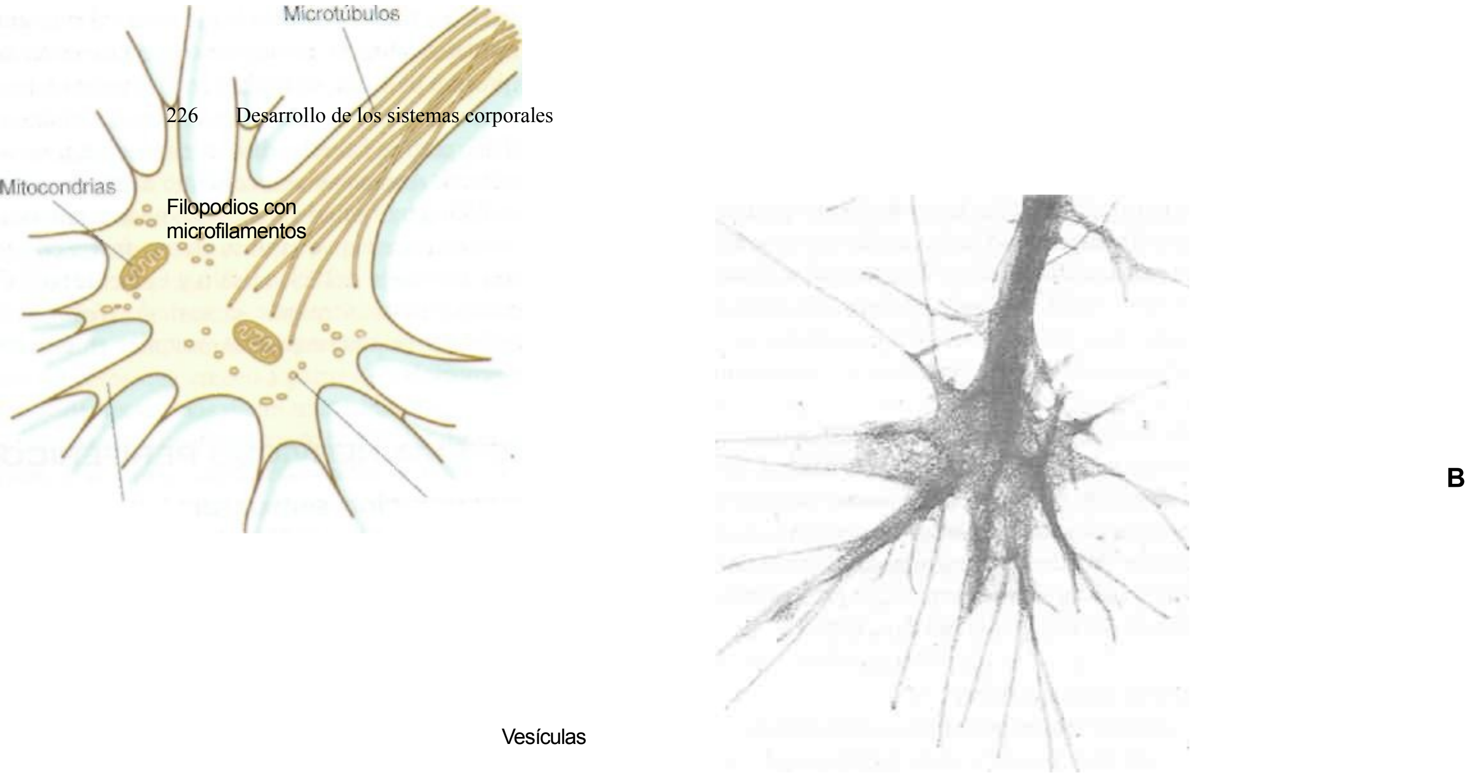


Figura 10-15 A. Cono de crecimiento en el extremo de un axón en proceso de elongación, B. microfotogra-fía electrónica de alto voltaje de un cono de crecimiento en cultivo (A, tomado de Landis S: *Annu Rev Physiol* 45: 567-580, 1988. B, cortesía de K. Tosney, Ann Arbor, Michigan).

comienzan a crecer a partir de los neuroblastos derivados de la cresta neural que se han aglomerado para formar los ganglios raquídeos. Las **dendritas,** que conducen los impulsos hacia el cuerpo celular de la neurona, crecen desde las neuronas sensitivas hacia la periferia. Los **axones,** que conducen los impulsos hacia fuera del cuerpo celular, penetran en la región dorsolateraí de la médula espinal y terminan en el asta dorsal (la sustancia gris de la placa alar). En el interior de la sustancia gris, unas interncuronas cortas conectan las terminaciones de los axones sensitivos con las motoneuronas. Estas tres neuronas conectadas (motrices, sensitivas **e** interncuronas) constituyen un **arco reflejo** simple a través del cual un estímulo sensitivo puede convertirse en una respuesta motriz sencilla. Las fibras nerviosas autónomas también están asociadas con los nervios raquídeos típicos.

En un nervio periférico los procesos neuronales pueden ser mielinizados o no mielinizados. A nivel celular, la **mieli-na** es una vaina espiral de múltiples capas principalmente de material fosfolipídico formado por las **células de Schwann** (derivadas de la cresta neural) que se envuelven muchas veces alrededor de una fibra nerviosa a la manera de un pastel relleno de mermelada (figura 10-14). Este envoltorio sirve de aislante que determina en gran medida el carácter del impulso eléctrico (potencial de acción) que viaja a lo largo del proceso neuronal. Las **fibras nerviosas no mielinizadas** también están empotradas en el citoplasma de las células de Schwann, pero carecen de las disposiciones espirales características de los procesos mielinizados (figura 10-14).

Las células de Schwann que rodean a los axones mielinizados y no mielinizados son diferentes no sólo en su morfología sino también, nada sorprendente, en sus patrones de expresión genética. A través de las acciones de una familia de proteínas similares a los factores de crecimiento **(neurregulinas),** el axón asociado con un precursor de una célula de Schwann promueve la diferenciación de la célula de Schwann y ayuda a determinar si ésta va a producir mielina o formará una célula de Schwann sin mielina. Los precursores de la célula de Schwann que no están asociados con axones no reciben el soporte de las neurregulinas y sufren la muerte celular programada, un mecanismo que preserva una proporción apropiada entre células de Schwann y axones.

En el sistema nervioso central el color de la sustancia blanca es el resultado de su elevado contenido de fibras nerviosas mielinizadas, mientras que la sustancia gris contiene fibras sin mielina. Las células de Schwann no están presentes dentro del sistema nervioso central; allí la miclinización está a cargo de los oligodendrocitos. Aunque una célula de Schwann en una fibra nerviosa periférica mielinizada puede envolverse alrededor de sólo un axón o una dendrita, una sola célula de oligodendroglia puede mielinizar varias fibras en el sistema nervioso central.

Patrones y mecanismos de los procesos de formación de las neuritas

El crecimiento de las **neuritas** (axones o dendritas) implica muchos factores tanto intrínsecos como extrínsecos. Si bien es similar en muchos aspectos, el desarrollo de los axones y el de las dendritas muestra algunas diferencias fundamentales.

Una neurita que está elongándose activamente lleva en el extremo un **cono de crecimiento** (figura 10-15). Los conos de crecimiento se caracterizan por la presencia de una región expandida de citoplasma con numerosas proyecciones a manera de espículas denominadas **filopodios.** Los estudios *in vitro* e *in vivo* de los nervios vivientes han demostrado que la morfología de un cono de crecimiento activo se encuentra en un estado de flujo constante, en el cual los filopodios se extienden y retraen en forma regular como si probasen el ambiente local. Los conos de crecimiento contienen numerosos organelos citoplásmicos, pero gran parte de la forma y la función de los filopodios depende de las grandes cantidades de microfilamentos de **actina** que llenan estos procesos. En presencia de agentes que rompen los filamentos de actina, los filopodios se retraen y los conos de crecimiento dejan de funcionar de forma normal.

El hecho de que los conos de crecimiento progresen, se queden estáticos o cambien de dirección depende en gran medida de sus interacciones con el ambiente local. Si éste es favorable, un filopodio permanece extendido y se adhiere al sustrato que lo rodea, en tanto que otros filopodios del mismo cono de crecimiento se retraen. Dependiendo de la localización de los filopodios adheridos, el cono de crecimiento puede dirigir la neurita a la cual esté adherido hacia delante o hacer que cambie la dirección de su crecimiento. Este crecimiento parece ser orientado por cuatro tipos amplios de influencias ambientales: **quimoatracción, atracción de contacto, quimorrepulsión y repulsión o rechazo de contacto.** Al parecer, los procesos nerviosos en crecimiento se encuentran en ambientes diferentes cada par de cientos de mieras y que algunos ambientes les envían señales para que continúen extendiéndose hacia delante, mientras que otros actúan enviando señales de "detenerse" o "girar".

Los conos de crecimiento pueden responder a gradientes de concentración de sustancias difusibles (por ejemplo, el factor de crecimiento neural) o a débiles campos eléctricos locales. Una de las principales familias de moléculas quimoatrayentes se llama **netrinas.** Las opuestas (repelentes) de las netrinas son miembros de una familia de proteínas secretadas llamadas **semaforinas.**

Los conos de crecimiento también pueden responder a señales físicas o químicas procedentes del microambiente que los rodea. Por ejemplo, la mitad caudal del somita rechaza el crecimiento y la progresión de axones motores y de células de la cresta neural hacia esa zona. El rechazo se manifiesta por el colapso del cono de crecimiento y la retracción de los filopodios. Por otra parte, las glucoproteínas de la matriz extracelular, como la **fibronectina** y especialmente la **laminina,** promueven fuertemente la adhesión y el crecimiento de las neuritas. Las proteínas integrantes de las membranas **(integrinas)** de las neuritas se fijan específicamente a la secuencia arginina-glicina-asparagina de las glucoproteínas y promueven la adhesión al sustrato que contiene estas moléculas.

Otras moléculas, como la **N-cadherina,** la **N-CAM** y la **Ll,** intervienen en la adhesión intercelular en diversas etapas de la migración celular o el alargamiento de las neuritas. La N-cadherina, que usa $Ca^{+\wedge}$ como agente iónico para enlazar dos moléculas similares, interviene firmemente en la unión intercelular de células del neuroepitelio. También interviene en la adhesión de neuritas paralelas en crecimiento. En un nervio periférico, un **axón pionero** suele preceder a los demás en el crecimiento hacia su diana. Otros axones lo siguen y forman **fascículos** (haces) de axones. Las proteínas de adhesión intercelular como la Ll, que ayudan a enlazar fibras nerviosas paralelas, facilitan la formación de fascículos. Si se administran anticuerpos contra la proteína Ll a un área de crecimiento de neuritas, este proceso se interrumpe. La N-CAM está presente en la superficie de la mayoría de los procesos nerviosos y fibras musculares embrionarias, e interviene en la iniciación de los contactos neuromusculares. Los anticuerpos contra N-CAM impiden el desarrollo de las uniones neuromusculares en los embriones. Las neuritas en crecimiento interactúan con muchas otras moléculas, y el grado completo en que lo hacen apenas está empezando a aclararse.

Aunque pudiera pensarse que el cono de crecimiento es el que dirige el crecimiento de las neuritas, otros factores son importantes para el alargamiento de los axones. El **transporte axonal** es esencial para el crecimiento y el mantenimiento de los axones y las dendritas. En este proceso intracelular, los materiales producidos por el cuerpo celular de la neurona son transportados hacia los extremos de estas neuritas, que pueden tener varios metros de longitud en los seres humanos.

La columna vertebral citocsquelética del axón es un conjunto ordenado de microtúbulos y neurofilamentos. Los **microtúbulos** son polímeros largos y tubulares compuestos por subunidades de **tubulina.** Conforme un axón crece desde su cuerpo celular, las subunidades de tubulina se transportan por el axón y se polimerizan en el extremo distal del microtúbulo. El ensamblaje de **neurofilamentos** se organiza y se polariza de una manera similar. El lugar de estas adiciones citoesqueléticas está cerca de la base del cono de crecimiento, lo cual significa que el axón se alarga porque en su extremo distal algo se añade y no porque algo empuja desde las proximidades del cuerpo celular neuronal. Un acompañante característico del crecimiento axonal es la producción de grandes cantidades de **proteínas asociadas con el crecimiento (GAP).** Una de las más prominentes entre éstas es la **GAP-43,** que sirve de sustrato a la proteincinasa C, y está concentrada en el cono de crecimiento.

Los axones y las dendritas en crecimiento difieren entre sí. A diferencia de los axones, las dendritas contienen microtúbulos con polaridad dispuesta en ambas direcciones (figura 10-16). Otra gran diferencia es la ausencia de GAP-43 en las dendritas en crecimiento. Uno de los primeros signos de polaridad en una neurona en desarrollo es la concentración de GAP-43 en el axón en crecimiento y su desaparición de los procesos dendríticos.

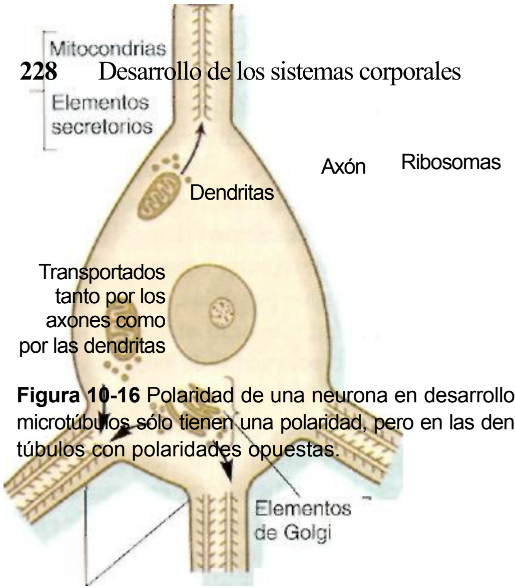

Mitocondrias
Elementos secretorios
Axón
Ribosomas
Dendritas
Transportados tanto por los axones como por las dendritas
Elementos de Golgi
Transportados |- sólo por las dendritas

Figura 10-16 Polaridad de una neurona en desarrollo. En el axón, los microtúbulos sólo tienen una polaridad, pero en las dendritas hay microtúbulos con polaridades opuestas.

Relaciones entre las neuritas y sus dianas durante el desarrollo de un nervio periférico

Las neuritas en desarrollo continúan alargándose hasta que han establecido contacto con un órgano terminal apropiado. En el caso de las motoneuronas, ese órgano terminal es una fibra muscular en desarrollo. Las dendritas de las neuronas sensitivas se relacionan con varios tipos de dianas. El extremo de la neurita primero debe reconocer su diana apropiada, y entonces debe establecer una conexión funcional con ella. En el caso de las motoneuronas, hay pruebas de que unas señales muy específicas guían a los nervios y los axones individuales hacia sus músculos diana. Los estudios de rastreo y transporte han demostrado que los nervios motores en crecimiento que van a las extremidades inervan los músculos de éstas en un orden bien definido y que después de unas pequeñas alteraciones, buscarán los músculos correctos (figura 9-26). Algunos datos recientes sugieren que incluso en el nivel de las neuronas, los axones "rápidos" son atraídos hacia los precursores de fibras musculares rápidas y que los axones "lentos" van hacia los de fibras musculares lentas. Existen muchos ejemplos similares de especificidad de diana en las dendritas del sistema nervioso periférico y tanto de las dendritas como de los axones del sistema nervioso central.

Cuando un axón motor y una fibra muscular se encuentran, una serie compleja de cambios se producen tanto en el nervio como en la fibra muscular marcando la formación de una **sinapsis** funcional, en este caso llamada **unión neuromuscular** (figura 10-17). Los primeros cambios consisten en: 1) el cese del crecimiento del axón, 2) la preparación de la terminación nerviosa para la liberación final de las moléculas neurotransmisoras apropiadas y 3) las modificaciones de las fibras musculares en el lugar del contacto con el nervio para que el estímulo neural se pueda recibir y expresar como un estímulo contráctil. En la estabilización de las propiedades morfológicas y funcionales de esta sinapsis muy especializada intervienen componentes tanto neurales como musculares de la unión neuromuscular.

Uno de los primeros signos de la especialización en una unión neuromuscular incipiente es la formación de las vesículas sinápticas, causada por influencia de la fibra muscular. Estas vesículas almacenan y después liberan la sustancia neurotransmisora **acetilcolina** a partir del terminal nervioso (figura 10-17). Antes de que la fibra muscular en desarrollo entre en contacto con la motoneurona, los **receptores de acetilcolina** (de tipo no-unitivo) se diseminan a todo lo largo de la fibra muscular. Después del contacto inicial con el nervio, los mionúcleos situados en la vecindad de la unión neuromuscular producen receptores de acetilcolina específicos de la unión que residen en los pliegues posteriores a la unión y son inducidos por el nervio en la membrana de la fibra muscular, y los receptores dispersos que no son de la unión desaparecen. Entre la terminal nerviosa y el aparato postsináptico de la fibra muscular se extiende una lámina basal que contiene moléculas que estabilizan a los receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular y también **acetilcolinesterasa,** una enzima producida por la fibra muscular.

Factores que controlan el número y el tipo de conexiones entre las neuritas y los órganos diana en el sistema nervioso periférico

En muchas etapas de la formación de un nervio periférico, las interacciones entre las neuritas en crecimiento y las estructuras diana influyen sobre el número y la calidad tanto de las fibras nerviosas como de las estructuras diana. La existencia de tales mecanismos se demostró a comienzos del siglo XX mediante el injerto de yemas de las extremidades en los flancos. Los nervios motores y los ganglios sensitivos que inervaban las extremidades injertadas eran sustancialmente más grandes que los nervios raquídeos contralaterales, que sólo inervaban estructuras de la pared del cuerpo. El examen de la médula espinal en el nivel del trasplante mostró astas ventrales de sustancia gris más grandes y que contenían más motoneuronas de lo normal para los niveles de la médula espinal que sólo inervaban las regiones de los flancos.

Experimentos adicionales de este tipo esclarecen las relaciones anatómicas normales, que muestran volúmenes rela-

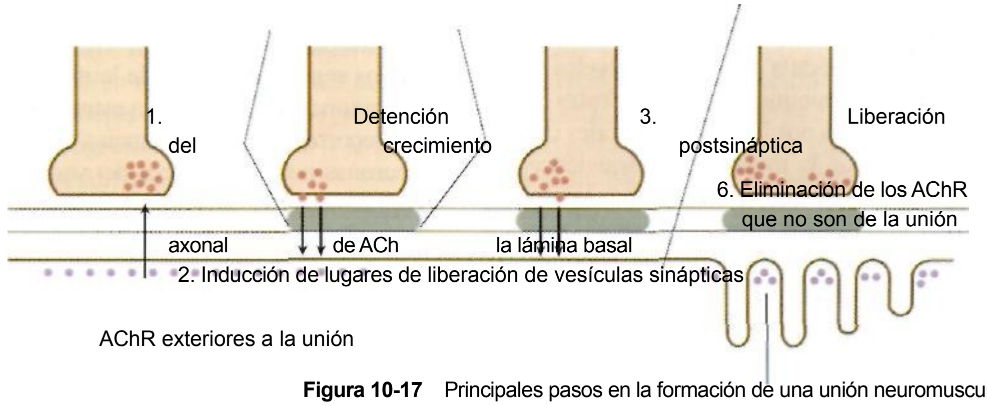

1. Detención del crecimiento axonal
2. Inducción de lugares de liberación de vesículas sinápticas
3. Liberación postsináptica de ACh
4. Acumulación de AChE en la lámina basal
5. Aglomeración de los AChR de la unión
6. Eliminación de los AChR que no son de la unión
7. Formación de los pliegues sinápticos
AChR exteriores a la unión

Figura 10-17 Principales pasos en la formación de una unión neuromuscular. *ACh:* acetilcolina, *AChE:* acetilcolinesterasa, *AChR:* receptores de acetilcolina.

tivamente más grandes de sustancia gris y nervios más grandes en niveles a partir de los cuales se inervan las extremidades normales. Los experimentos de deleción, en los cuales se quita la yema de una extremidad antes de la evaginación de la neurita, o la ausencia congénita de extremidades, tienen como resultado la reducción del número de neuronas periféricas y del volumen de la sustancia gris en las regiones afectadas.

La **muerte celular (apoptosis)** de las neuronas desempeña un papel importante en el desarrollo normal de los nervios. Por ejemplo, cuando se inerva por primera vez un músculo, éste recibe un número mucho más grande de neuronas que las que existen en el adulto normal. En un momento crítico del desarrollo mueren cantidades masivas de neuronas. Parece haber varias razones para este fenómeno al parecer paradójico, entre las que se incluyen:

74. Algunos axones no pueden alcanzar su diana normal, y la muerte celular es una forma de eliminarlos.
75. La muerte celular podría ser una forma de reducir la magnitud de la reserva neuronal hasta un nivel apropiado para el tamaño de la diana.
76. De manera parecida, la muerte celular podría compensar un aporte presináptico demasiado pequeño para acomodar las neuronas en cuestión.
77. La muerte neuronal también puede ser una forma de eliminar errores de conexión entre las neuronas y sus órganos terminales específicos.

Todas estas razones de la muerte celular neuronal pueden ser parte de una estrategia biológica general que reduce las conexiones iniciales superfluas para asegurar que se hagan suficientes conexiones correctas. La otra estrategia de desarrollo, que parece usarse mucho menos, es el control del crecimiento y la conexión de las neuritas con sus órganos terminales apropiados de forma tan ajustada que haya poco espacio para el error desde el comienzo. A causa de la naturaleza global del desarrollo de los mamíferos, un control tan fino del desarrollo despojaría al embrión de la flexibilidad que necesita para compensar las variaciones inducidas por su información genética o por el ambiente en otros aspectos del desarrollo.

Los mecanismos por los cuales las estructuras inervadas de las dianas evitan la muerte de sus neuronas, apenas están comenzando a dilucidarse. Una hipótesis general es que las células diana liberan **factores tróficos** químicos que las neuritas captan, por lo general mediante la unión a receptores específicos. El factor trófico entonces mantiene el crecimiento de la neurita. Un ejemplo clásico de un factor trófico es el **factor de crecimiento neural,** que mantiene el crecimiento e impide la muerte de las neuronas sensitivas. Hay otras moléculas bien caracterizadas que son buenas candidatas para ser factores tróficos.

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El sistema nervioso autónomo es el componente del sistema nervioso periférico que asume muchas de las funciones involuntarias del organismo, como la actividad glandular y la motilidad del sistema digestivo, la frecuencia cardíaca, el tono vascular y la actividad de las glándulas sudoríparas. Se divide en dos partes principales, los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. Los componentes del **sistema nervioso simpático** surgen de los niveles toracolumbares de la columna vertebral (TI a L2), mientras que los del **sistema nervioso parasimpático** tienen un origen dual ampliamente separado de las regiones craneal y sacra. Ambos componentes del sistema nervioso autónomo constan de dos tipos de neuronas: las **preganglionares y** las **posganglionares.** Las segundas se derivan de la cresta neural (capítulo 11).

Sistema nervioso simpático

Las neuronas preganglionares del sistema nervioso simpático surgen del **asta intermedia** (columna eferente visceral) de la sustancia gris de la médula espinal. En niveles desde TI hasta L2 sus axones mielinizados procedentes de la médula discurren en paralelo por las raíces ventrales con los axones motores que inervan la musculatura esquelética (figura 10-18). Poco después de que las raíces dorsal y ventral del nervio raquídeo se unan, los axones simpáticos preganglionares, que se derivan del neuroepitelio del tubo neural, abandonan el nervio raquídeo por el **ramo comunicante blanco.** A continuación entran en uno de una serie de **ganglios simpáticos** donde hacen sinapsis con las neuronas posganglionares derivadas de la cresta neural.

Los ganglios simpáticos, en su gran mayoría organizados en forma de dos cadenas que corren en situación ventrolateral con relación a los cuerpos vertebrales, están compuestos por células de la cresta neural que migran desde el tubo neural en proceso de cierre a lo largo de una vía especial (figura **11-4).** Una vez que los **neuroblastos simpáticos migratorios** han alcanzado el lugar en que se forma la **cadena ganglionar simpática,** se extienden tanto en dirección craneal como caudal hasta que la longitud de las cadenas se aproxima a la que se observa en el adulto. Algunos de los neuroblastos simpáticos migran en dirección ventral más allá del nivel ganglionar para formar los **ganglios colaterales** (por ejemplo, los **ganglios celíaco** y **mesentérico),** que ocupan posiciones algo variables en el interior de las cavidades corporales. La **médula suprarrenal** puede considerarse en un sentido amplio como un ganglio simpático muy modificado.

Las neuronas simpáticas preganglionares en crecimiento pueden terminar ya sea en el interior de la cadena ganglionar o pasar de largo para terminar en ganglios simpáticos más distantes donde hacen sinapsis con los cuerpos celulares de los neuroblastos simpáticos posganglionares de segundo orden (figura 10-18). Los axones de algunos neuroblastos posganglionares, que no son mielinizados, dejan la cadena ganglionar como un grupo paralelo y vuelven a entrar al nervio raquídeo más cercano a través del **ramo comunicante gris.** Una vez allí, estos axones siguen creciendo hasta que alcanzan dianas periféricas apropiadas, como las glándulas sudoríparas, los músculos piloerectores y las paredes de los vasos sanguíneos. Los axones de otras neuronas simpáticas posganglionares dejan sus ganglios respectivos en forma de **plexos** de fibras nerviosas y crecen hacia otras dianas viscerales.

Sistema nervioso parasimpático

Aunque también muestra una organización preganglionar y posganglionar, el sistema nervioso parasimpático tiene una distribución bastante diferente de la del sistema simpático. Las neuronas preganglionares parasimpáticas se originan, al igual que las del sistema nervioso simpático, en la columna eferente visceral del sistema nervioso central. No obstante, los niveles de origen de estos neuroblastos están en el mesencéfalo y en el rombencéfalo (específicamente asociados con los pares craneales III, VII, IX y X) y en los segmentos sacros segundo a cuarto de la médula espinal en desarrollo. Los axones procedentes de estos neuroblastos preganglionares recorren grandes distancias antes de encontrarse con las neuronas posganglionares derivadas de la cresta neural. La característica de estas neuronas es que están englobadas en pequeños ganglios o plexos dispersos en las paredes de los órganos a los cuales inervan.

Los precursores de las neuronas posganglionares crestales a menudo emprenden grandes migraciones (por ejemplo, desde el rombencéfalo hasta localizaciones finales en la pared del intestino). Las propiedades migratorias de los precursores crestales de las neuronas parasimpáticas son impresionantes, pero esta población de células también experimenta un gran incremento hasta que el número final de neuronas entéricas se aproxima al número de neuronas existentes en la médula espinal. Cada vez hay más pruebas de que unos factores localizados en la pared del intestino estimulan la mitosis de las células de la cresta neural que migran hasta allí. Una asombrosa demostración de los poderes estimuladores del intestino es la capacidad que tienen segmentos de pared del intestino injertadas a lo largo de tubo neural para causar una gran expansión de la región del tubo neural que se encuentra más próxima al injerto (figura 10-19).

Diferenciación de las neuronas autónomas

En la diferenciación de las neuronas autónomas intervienen al menos dos pasos principales. El primero es la determinación de ciertas células migratorias de la cresta neural en neuronas autónomas en vez de hacerlo en otros posibles derivados crestales.

Las células de la cresta neural tienen la opción de convertirse en componentes del sistema simpático o del parasimpático. Esto se demostró en aves mediante injertos heterotópicos de células crestales. Por ejemplo, cuando la cresta neural cefálica, que normalmente formaría neuronas parasimpáticas, se injertó entre somitas 18 y 24, las células injertadas migraron y se establecieron en la médula suprarrenal como **células cromafines,** que normalmente son derivados del sistema nervioso simpático. Por el contrario, las células de la cresta neural del tronco injertadas en la región cefálica a menudo migraron hacia la pared del intestino y se convirtieron en neuronas parasimpáticas posganglionares.

Un segundo gran paso en la diferenciación de las neuronas autónomas implica la elección del neurotransmisor que la neurona habrá de usar. Es característico que las neuronas parasimpáticas posganglionares sean **colinérgicas** (es decir, que usen acetilcolina como neurotransmisor), mientras que las neuronas simpáticas sean **adrenérgicas** (noradrenérgicas), y usen norepinefrina como neurotransmisor.

Conforme llegan a su destino final, las neuronas autonómicas son noradrenérgicas. Entonces entran en una fase durante la cual seleccionan la sustancia neurotransmisora que caracterizará su estado maduro. Hay evidencias experimentales considerables que sugieren que la elección del neurotransmisor procede con independencia de otros sucesos concomitantes, como la elongación de los axones y la inervación de órganos diana específicos.

En etapas muy tardías de su desarrollo, las neuronas autonómicas todavía conservan su flexibilidad en la selección de un neurotransmisor. Por ejemplo, las neuronas simpáticas de las ratas recién nacidas normalmente son adrenérgicas, y si crecen en condiciones estándar de cultivo *in vitro,* producen grandes cantidades de norepinefrina e insignificantes de acetilcolina. Si las mismas neuronas se cultivan en un medio condicionado por la presencia de células miocárdicas, éstas experimentan una conversión funcional y a cambio producen grandes cantidades de acetilcolina (figura 10-20).

Un ejemplo de la transición natural del fenotipo del neurotransmisor de noradrenérgico a colinérgico se produce en la inervación simpática de las glándulas sudoríparas de la rata. Las transiciones de los neurotransmisores dependen de señales derivadas de la diana. Una de ellas es el **factor de diferenciación colinérgica,** una proteína básica glucosilada de 45 kDa. Esta molécula, que está presente en el medio condicionado por cardiomiocitos, es uno de varios factores químicos ambientales que pueden ejercer una fuerte influencia en las fases tardías de la diferenciación de las neuronas autonómicas.

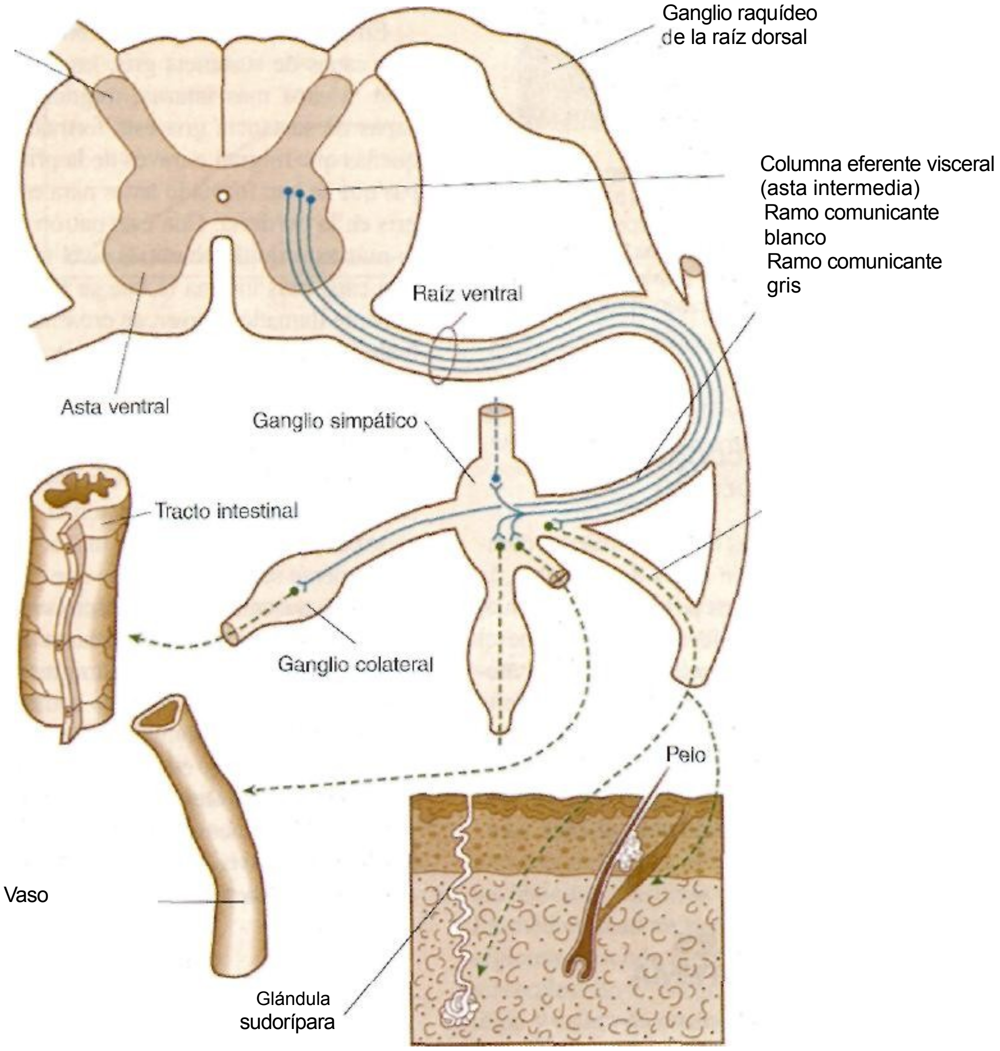

Asta dorsal
Ganglio raquídeo de la raíz dorsal
Columna eferente visceral (asta intermedia)
Ramo comunicante blanco
Ramo comunicante gris
Raíz ventral
Asta ventral
Ganglio simpático
Tracto intestinal
Ganglio colateral
Pelo
Vaso
Glándula sudorípara

Figura 10-18 Organización del sistema nervioso autónomo en el nivel torácico de la médula espinal. Las neuronas simpáticas de primer orden se indican mediante las líneas continuas

azules; las de segundo orden, por las líneas punteadas verdes.

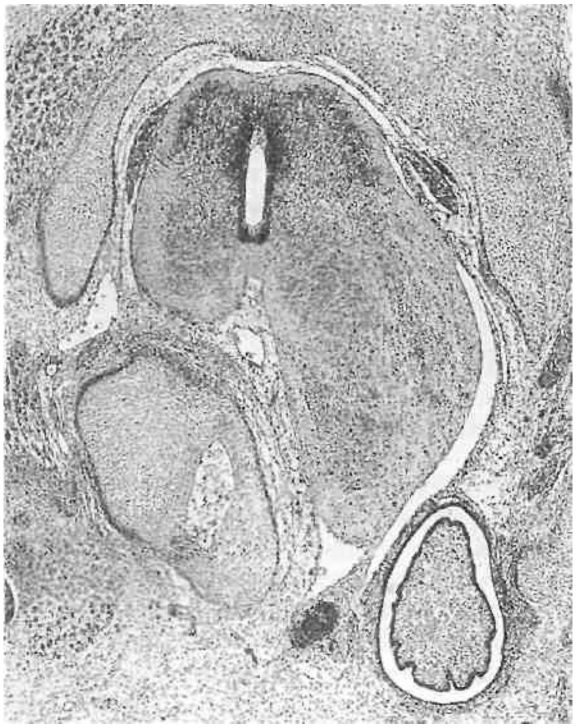


Figura 10-19 Influencia del Intestino en el crecimiento del tubo neural. Se colocó un Injerto de duodeno de codorniz entre el tubo neural y los somitas de un embrión huésped de pollo. La médula espinal adyacente al injerto del intestino se ensanchó mucho, lo que causó una distorsión secundaria en las estructuras musculoesqueléticas próximas a él. Cy: quiste del endodermo del donante (tomado de Rothman TP ef *al.: (Dev Biol* 124:331-346, 1987).

Megacolon agangliónico congénito (enfermedad de Hirschsprung)

Si un recién nacido muestra síntomas de estreñimiento completo sin que haya alguna obstrucción física demostrable, la causa suele ser la ausencia de ganglios parasimpáticos en el colon sigmoide y en el recto. Esta afección, que recibe el nombre de megacolon agangliónico congénito o enfermedad de Hirschsprung, por lo general se atribuye a la falta de colonización de la pared del colon inferior por precursores neuronales parasimpáticos derivados de la cresta neural, presumiblemente de origen sacro a causa de su distribución. En casos raros, grandes extensiones del colon pueden carecer de ganglios.

CAMBIOS ESTRUCTURALES MÁS TARDÍOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL*

Histogénesis del sistema nervioso central

Una gran diferencia entre el encéfalo y la médula espinal es la organización de las sustancias blanca y gris. En la médula espinal la sustancia gris ocupa una situación central, y la blanca la rodea (figura 10-6). En muchas partes del cerebro, esta organización está invertida, con una zona de sustancia blanca y capas de sustancia gris situadas superficial a esta zona.

Uno de los procesos fundamentales en la histogénesis del encéfalo es la migración celular. Desde sus lugares de origen en las proximidades de los ventrículos cerebrales, los neuroblastos migran hacia la periferia siguiendo patrones preestablecidos. Estos patrones suelen dar como resultado la conformación en múltiples capas de la sustancia gris. Los protagonistas del fenómeno migratorio son las células de la glía radial, que se extienden hacia la periferia en largos procesos en forma radial a partir de los cuerpos celulares situados cerca de la luz de los ventrículos (figura 10-21). Las neuronas posmitóticas jóvenes, que suelen ser células bipolares simples, se enroscan alrededor de las células de la glía radial y las usan como guías en su migración desde sus lugares de origen a la periferia.

En áreas de la corteza cerebral caracterizadas por múltiples capas de sustancia gris, las grandes neuronas que pueblan la capa más interna, migran primero. El resto de las capas de sustancia gris está formado por neuronas más pequeñas que migran a través de la primera capa y de otras capas que se han formado antes para establecer una nueva capa gris en la periferia. Con este patrón de histogénesis, el estrato más externo de neuronas es el último que se ha formado, y la capa más interna la que se formó primero. En un ratón mutante llamado *weaver,* se presentan unos defectos conductuales específicos relacionados con la función anómala del cerebelo. La base morfológica de este mutante es una anomalía de las células de la glía radial del cerebelo y una migración anormal consecuente de las células que normalmente forman el estrato granular de la corteza cerebral. Otro mutante, llamado *reeler* se caracteriza por un comportamiento anormal y por la ausencia de una corteza cortical normal. Recientemente se ha demostrado que una proteína, llamada **ree-lina** está ausente en el mutante *reeler.* Su función celular exacta no se ha determinado hasta ahora, pero puede servir como señal de "pare" para la migración ncuronal radial o como señal de inserción para las neuronas migratorias.

Cada vez es más evidente que la corteza cerebral, en apariencia homogénea, es en realidad una matriz de unidades columnares radiales discretas que constan de células de la glía radial y de neuroblastos que migran a lo largo de ellas. Puede haber hasta 200 millones de unidades columnares radiales en la corteza del cerebro humano. Las unidades radia-

---

*Los cambios posteriores en el sistema nervioso central son tan amplios que un tratamiento exhaustivo de un solo aspecto, como la morfología, está mucho más allá del alcance de este libro. En su lugar, esta sección resalta aspectos fundamentales de la organización del sistema nervioso central y resume los cambios principales en la organización del encéfalo y de la médula espinal.

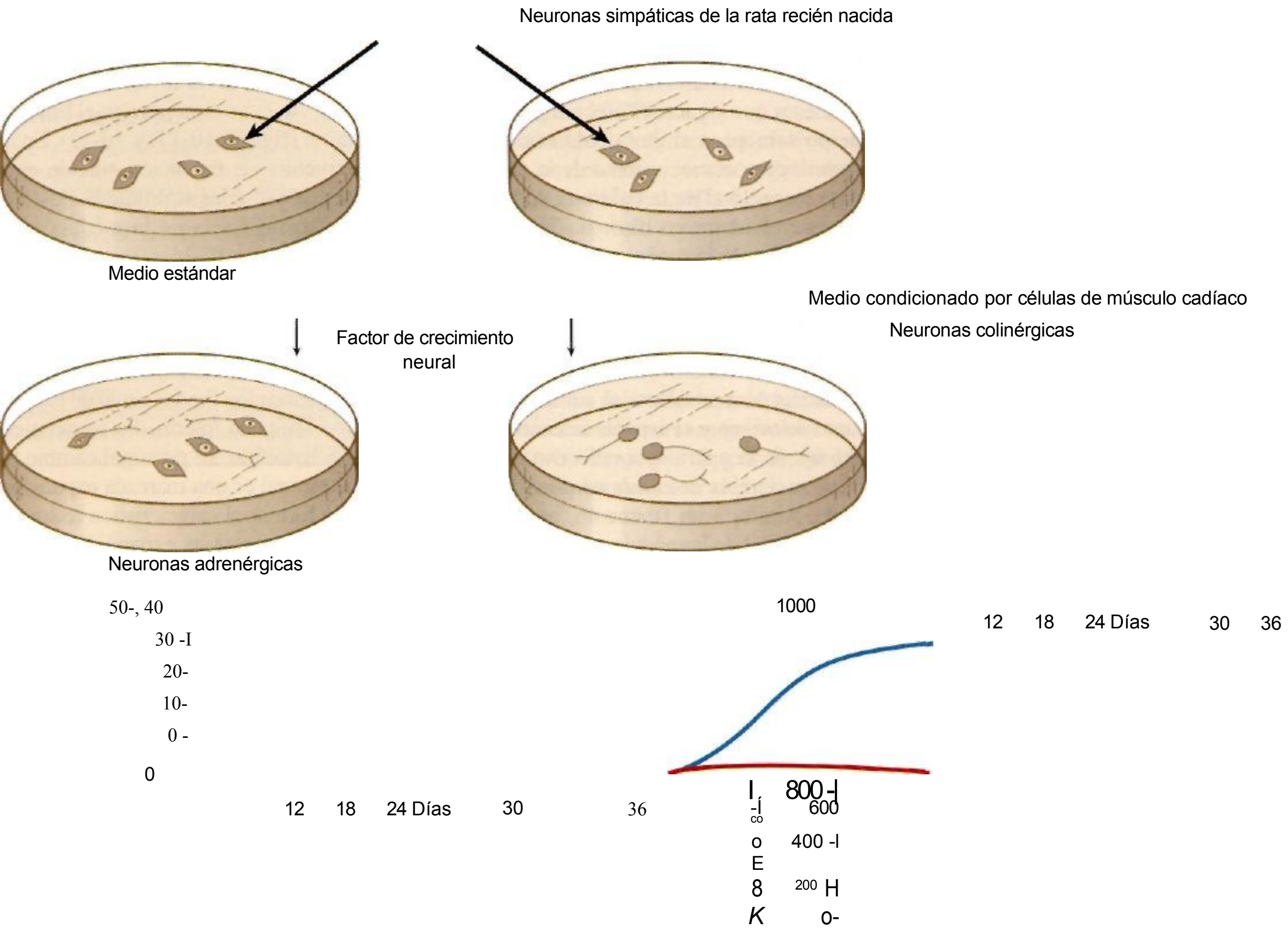

Neuronas simpáticas de la rata recién nacida
Medio estándar
Factor de crecimiento neural
Medio condicionado por células de músculo cadíaco
Neuronas colinérgicas
Neuronas adrenérgicas
50-, 40
30 -I
20-
10-
0 -
0
12
18
24 Días
30
36
1000
800
600
400
200
0-
12
18
24 Días
30
36

Figura 10-20 Experimentos que ilustran el efecto del ambiente en la elección del neurotransmisor por parte de las neuronas simpáticas en diferenciación. En el medio estándar, se tornan adrenérgicas; en el medio condicionado por células del músculo cardíaco, se vuelven colinérgicas. Los niveles de norepinefrina aparecen en rojo; los niveles de acetilcolina aparecen en azul (basado en Patterson PH ef *al.: SciAm* 239[1]: 50-59, 1978).

les comienzan como unidades proliferativas, en las cuales la mayoría de las neuronas corticales se generan entre los días 40 y 125. Como sucede con muchos aspectos de la diferenciación neural, el número de unidades radiales parece ser sensible a su propio aporte neural. Por ejemplo, en el caso de la **anoftalmía congénita** (ausencia de ojos), la llegada de fibras nerviosas y neuroblastos visuales al área visual de la corteza occipital está reducida. El resultado son anomalías tanto macro como microscópicas de la corteza visual, relacionadas principalmente con la reducción del número de unidades radiales en esa región.

Médula espinal

En la médula espinal, los estímulos procedentes de muchos nervios periféricos sensitivos se realizan en forma de arcos reflejos locales o se canalizan hacia el encéfalo por tractos de axones. Así mismo, los mensajes motores que se originan en el encéfalo se distribuyen a localizaciones periféricas apropiadas a través de los tractos motores y de las raíces ventrales individuales de los nervios raquídeos. Si bien varios aspectos de la organización de la médula espinal ya se discutieron en este capítulo, algunos se revisarán brevemente por el valor que tienen para la comprensión de la organización básica del encéfalo.

La médula espinal en sus primeras etapas se divide en las regiones de las placas alar y basal, que son las precursoras de las regiones sensitivas y motoras de la médula (figura 10-6). La médula madura tiene una organización similar, pero esas regiones se subdividen aún más en componentes somáticos y viscerales. En el encéfalo se añade además otro nivel de entrada y salida de estímulos que tiene componentes "especiales". Éstos se resumen en el cuadro 10-1.

Un cambio macroscópico de la médula espinal y que reviste importancia clínica es el acortamiento relativo de la médula en relación con la columna vertebral (figura 10-22).

En el primer trimestre la médula se extiende a toda la longitud del cuerpo, y los nervios raquídeos pasan a través de los espacios intervertebrales directamente situados en su lugar de origen. En los meses que siguen, el crecimiento de la parte caudal del cuerpo sobrepasa al de la columna vertebral y la médula espinal, pero el crecimiento de la médula se retrasa bastante con respecto al de la columna vertebral. Esta disparidad no es muy evidente en las regiones craneal y torácica, pero en el nacimiento la médula espinal termina en el nivel de L3. Al llegar a la edad adulta termina en el nivel de L2.

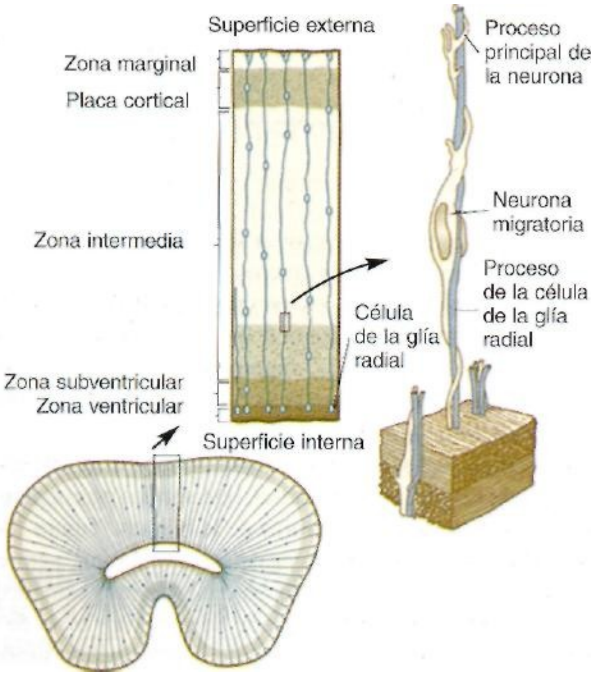
La consecuencia de esta disparidad del crecimiento es la considerable elongación de las raíces nerviosas dorsales y ventrales lumbares y sacras para adaptarse al aumento de la distancia entre su punto de origen y el espacio intervertebral correspondiente. Esto les da la apariencia colectiva de una cola de caballo (de aquí su nombre de ***cauda equina).*** Un ***filum terminale*** delgado, similar a un filamento, que se extiende desde el extremo caudal de la médula espinal hasta la base de la columna vertebral marca el desplazamiento original de la médula espinal. Esta disposición es muy útil para el clínico porque el espacio que queda por debajo de la terminación de la médula es un lugar seguro para extraer líquido cefalorraquídeo para su análisis.

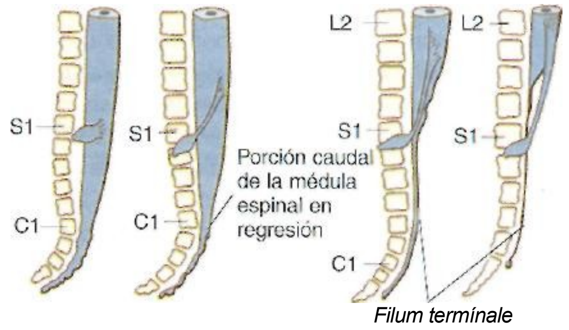
Mielencéfalo

El **mielencéfalo,** la subdivisión más caudal del rombencéfalo (figura 10-2), se convierte en el **bulbo raquídeo** del encéfalo adulto (figuras 10-1 B y 10-23). En muchos aspectos, es una estructura de transición situada entre el encéfalo y la médula espinal, y las similitudes existentes entre su organización funcional y la de la médula espinal son fáciles de reconocer (figura 10-24). Gran parte del bulbo sirve como vía de paso para los tractos que conectan el encéfalo con las zonas aferentes y eferentes de la médula espinal, pero también contiene centros encargados de la regulación de funciones vitales como el latido cardíaco y la respiración.

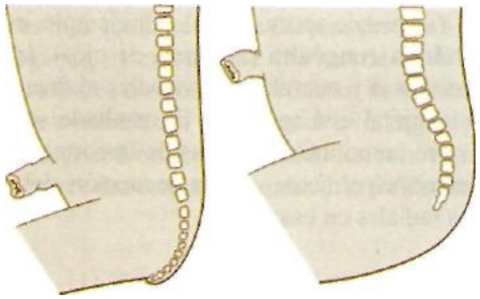
La organización fundamental de las placas alar y basal con un surco limitante intermedio se mantiene casi sin cambios en el mielencéfalo. El principal cambio topográfico desde la médula espinal es una marcada expansión de la placa del techo para formar el característico techo delgado que cubre al canal central que se ha expandido, y que en el mielencéfalo recibe el nombre de **cuarto ventrículo** (figura 10-35) (los detalles de los ventrículos y de las cubiertas del encéfalo y la médula se analizan más adelante en este capítulo).

Las columnas de núcleos (agregados de cuerpos celulares neuronales situados en el encéfalo) viscerales especiales




L2
L2
S1
S1
S1
S1
Porción caudal de la médula espinal en regresión
C1
C1
C1
Filum terminale

8 semanas **11 semanas** **14 semanas** **23 semanas**



10 semanas **A término**

Figura 10-21 Células de la glía radial y su asociación con las neuronas que migran hacia la periferia durante el desarrollo del cerebro (basado en Rakíc: *Birth Defects OrígArticle Series* II [7]: 95-129, 1975).

Figura 10-22 *Arriba,* cambios en el extremo caudal de la médula espinal en relación con la referencia de las vértebras de la columna vertebral durante el desarrollo fetal. *Abajo,* desarrollo de la curvatura de la columna.

Cuadro 10-1 Regiones funcionales de la médula espinal y el encéfalo

PLACA ALAR (AFERENTE O SENSITIVA)

Aferente somática general: aporte sensitivo procedente de la piel, las articulaciones y los músculos
Aferente visceral especial: aporte sensitivo de las papilas gustativas y la faringe
Aferente visceral general: aporte sensitivo procedente de las visceras y el corazón

PLACA BASAL (EFERENTE: MOTOR O AUTONÓMICO)

Eferente visceral general: enlaces autonómicos (dos neuronas) desde el asta intermedia a las visceras
Eferente visceral especial: nervios motores que van a los músculos estriados de los arcos faríngeos
Eferente somático general: nervios motores que van a los músculos estriados diferentes de los de los arcos branquiales

aferentes (que van hacia el cerebro) y **eferentes** (que salen del cerebro) aparecen en el mielencéfalo como representaciones de las estructuras derivadas de los arcos branquiales.

Metencéfalo

El metencéfalo, la subdivisión más craneal del rombencéfalo, consta de dos partes principales: la **protuberancia** (o puente), que continúa con el bulbo, y el **cerebelo,** el componente más moderno del encéfalo desde el punto de vista filogenético y el de aparición más tardía desde el ontogenético (figura 10-23). La formación de estas estructuras depende del funcionamiento del gen *engrailed-1* en la región mesencéfalo/rombencéfalo primitiva.

Como uno de sus nombres lo indica, la protuberancia sirve como un puente por el cual pasan los tractos de fibras nerviosas que comunican los centros superiores del encéfalo y la médula espinal. Su organización fundamental sigue siendo parecida a la del mielencéfalo, con tres grupos de núcleos aferentes y eferentes (figura 10-25). Además de éstos, en la sustancia blanca ventral están presentes otros núcleos protubcranciales especiales que se originan en los neuroblastos derivados de la placa alar. La parte caudal de la protuberancia también tiene una placa del techo ensanchada similar a la del mielencéfalo.

El cerebelo es complejo tanto en su estructura como en sus funciones, pero desde el punto de vista filogenético surgió como una especialización del sistema vestibular y se relacionaba con el equilibrio. Otras funciones, como la orquestación de la coordinación motora general y la participación en los reflejos auditivos y visuales, se le asignaron más tarde.

Inicialmente el cerebelo se sitúa en los **labios rómbicos** del embrión de cinco a seis semanas de edad (figura 10-26). Los labios rómbicos están localizados en el borde craneal del techo adelgazado del cuarto ventrículo, dentro del cual se proyectan parcialmente. Hasta el final del tercer mes la expansión de los labios rómbicos es interior, pero después el rápido aumento del volumen del cerebelo hace que se dirijan hacia fuera (figura 10-27).

Conforme el volumen del cerebelo en desarrollo se expande, los dos labios rómbicos laterales se unen en la línea media, dando al primordio del cerebelo un aspecto campaniforme. El cerebelo entonces entra en un período de rápido desarrollo y expansión externa. En su interior el cerebelo experimenta un complejo proceso de histogénesis (en general, el proceso subyacente a la organización celular del cerebelo puede apreciarse si se revisa la sección de la histogénesis de la corteza cerebral [figura 10-21]), que continúa hasta bastante después del nacimiento. Muchas fibras que surgen del vasto número de neuronas generadas en el cerebelo salen de éste a través de un par de grandes **pedúnculos cerebelosos superiores,** los cuales se expanden hacia el interior del mesencéfalo.

Mesencéfalo

El **mesencéfalo,** o cerebro medio, es desde un punto de vista estructural una parte relativamente sencilla del encéfalo en la cual se conservan en esencia las relaciones fundamentales entre las placas basal y alar (figura 10-28). En la región de las placas alares, los neuroblastos migran hacia el techo *(tectum),* donde forman dos pares de abultamientos que reciben el nombre genérico de **tubérculos cuadrigéminos.** El par caudal, que constituye los llamados **colículos inferiores,** tiene una estructura relativamente sencilla y desde el punto de vista funcional forma parte del sistema auditivo. Los **colículos superiores** tienen una arquitectura estratificada más compleja a través de los patrones migratorios de los neuroblastos que les dan origen. Los colículos superiores forman parte integral del sistema visual, y sirven como una importante estación de relevo sináptico entre el nervio óptico y las áreas visuales de la corteza cerebral (occipital). Las conexiones entre los colículos superiores e inferiores ayudan a coordinar los reflejos visuales y auditivos.

Las placas básales mesencefálicas primitivas se convierten en el **tegmento,** la región menos definida desde el punto de vista estructural. En él están localizados los núcleos eferentes somáticos de los pares craneales III y IV, que inervan la mayor parte de los músculos extrínsecos del ojo. Un pequeño núcleo eferente visceral, el de **Edinger-Westphal,** es responsable de la inervación del músculo esfínter pupilar del ojo. Hay otros dos pares de núcleos voluminosos de sustancia gris, el **núcleo rojo** y la **sustancia negra,** cuyo origen aún se ignora.

La tercera región principal del mesencéfalo consiste en unos abultamientos ventrolaterales prominentes de sustancia blanca llamados **pedúnculos cerebrales.** Algunos de los principales fascículos descendentes pasan a través de estas estructuras desde los hemisferios cerebrales hacia la médula espinal.

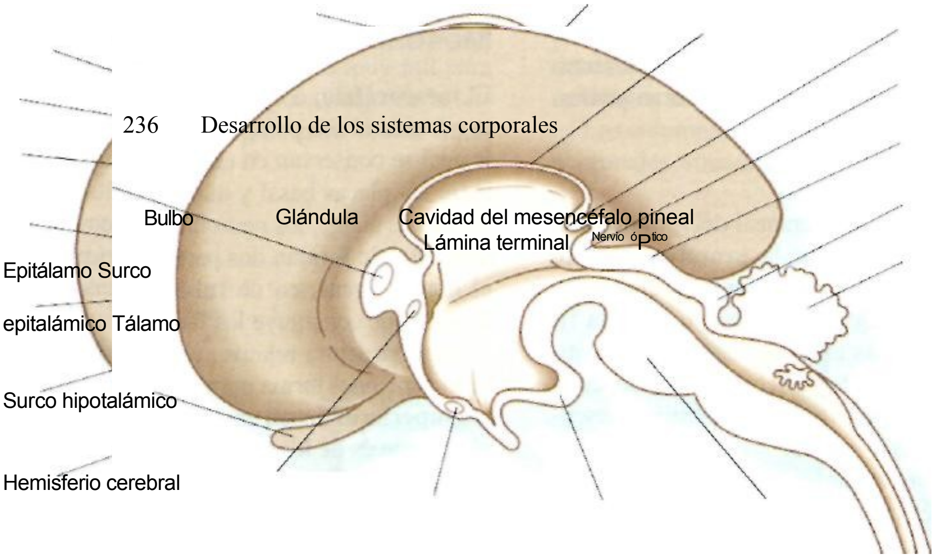

Bulbo
Glándula
Cavidad del mesencéfalo pineal
Lámina terminal
Nervio óptico
Suelo del mesencéfalo (tegmento)
Epitálamo Surco
epitalámico Tálamo
Cerebelo
Hendidura lateral
Curvatura del puente
Surco hipotalámico
Techo del cuarto ventrículo
Hemisferio cerebral
Comisura anterior
Bulbo
olfatorio
Cuerpo calloso
Placa del techo diencefálico
Comisura habenular
Comisura posterior
Colículo superior Colículo
inferior Cerebelo
Bulbo
Comisura
Quiasm

Figura 10-23 Anatomía del encéfalo en el embrión humano de 9 semanas *(arriba)* y de 16 semanas de edad *(abajo)*.

Diencéfalo

Después del mesencéfalo en dirección craneal, la organización del encéfalo en desarrollo se modifica tanto que es difícil relacionar su morfología definitiva con el plan fundamental de placa alar/placa basal. De hecho, es una idea ampliamente aceptada que las estructuras del prosencéfalo (diencéfalo y telencéfalo) son derivados muy modificados de la placa alar y de la placa del techo sin una representación importante de la placa basal.

El desarrollo inicial del diencéfalo se caracteriza por la aparición de dos pares de engrosamientos prominentes en las paredes laterales del **tercer ventrículo,** los cuales se sitúan en la pared del canal central que en esta región está muy desarrollado (figura 10-23). El par de masas más grande corresponde al **tálamo** en desarrollo, en el cual los fascículos nerviosos procedentes de los centros cerebrales superiores hacen sinapsis con los de otras regiones del cerebro y el tronco cerebral. Entre los muchos núcleos talámicos se encuentran los que reciben información de los sistemas auditivo y visual y los que la envían a las regiones correspondientes de la corteza cerebral. En el desarrollo ulterior los engrosamientos talámicos pueden llegar a fusionarse en la línea media a través del tercer ventrículo. Esta conexión se llama **masa intermedia.**

Ventral al tálamo, los engrosamientos del **hipotálamo incipiente** están separados del tálamo por el **surco hipotalámico.** Como ya se mencionó, el hipotálamo recibe información de muchas áreas del sistema nervioso central. Éste también actúa como el principal centro regulador, que

Cuarto ventrículo

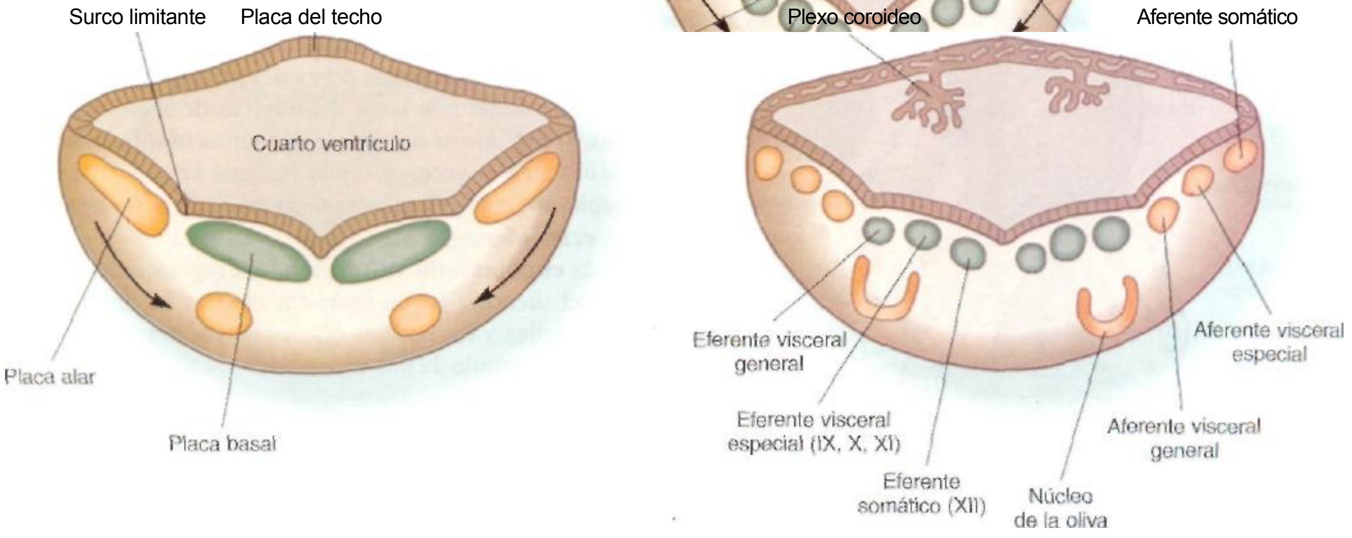

Surco limitante
Placa del techo
Cuarto ventrículo
Placa alar
Placa basal
Plexo coroideo
Aferente somático
Eferente visceral general
Eferente visceral especial (IX, X, XI)
Eferente somático (XII)
Núcleo de la oliva
Aferente visceral general
Aferente visceral especial

Figura 10-24 Desarrollo del mielencéfalo: cortes transversales en las fases inicial *(izquierda)* y posterior *(derecha)* del desarrollo embrionario, las columnas motoras (en la placa basal) aparecen en verde; las columnas sensitivas (en la placa alar) aparecen en naranja (modificado de Sadler T: *Langman's medical embryology,* 6a. ed., 1990, Williams & Wilkins).

controla muchas funciones homeostáticas básicas como el sueño, el control de la temperatura, el hambre, el equilibrio hidroelectrolítico, las emociones y los ritmos de las secreciones glandulares (por ejemplo, las de la hipófisis). Varias de sus funciones son neurosecretoras, y por ello el hipotálamo sirve como zona de conexión entre la integración neural de la información sensitiva y el ambiente humoral del organismo.

En los embriones jóvenes (de unas siete a ocho semanas de edad), un par de abultamientos menos prominentes situados dorsales al tálamo forman el primordio del **epitálamo** (figura 10-23), un grupo de núcleos de desarrollo relativamente deficiente relacionados con las funciones de la masticación y la deglución. La parte más caudal de la placa del techo diencefálica forma una pequeña evaginación que se convierte en la **epífisis (cuerpo pineal),** una glándula antigua desde el punto de vista filogenético que suele comportarse como receptor luminoso. Bajo la influencia de los ciclos de luz y oscuridad, la glándula pineal segrega **melato-nina** (principalmente por la noche), una hormona que inhibe la función del control hormonal del eje hipófisis-gónadas.

Labio rómbico
Eferente visceral general
Placa del
Aferente somático
Núcleos pontinos
Eferente visceral especial (V y Vil)
Aferente visceral
Aferente visceral general
Eferente somático (VI)

Figura 10-25 Corte transversal del metencéfalo en desarrollo. Las columnas motoras aparecen en verde; las sensitivas, en naranja (modificado de Sadler T: *Langman's medical embryology,* 6a. ed., 1990, Williams & Wilkins).

La **hipófisis** (glándula pituitaria) se desarrolla a partir de dos primordios ectodérmicos que en un comienzo están separados y que más tarde se unen. Uno de los primordios, llamado **proceso infundibular,** se forma por una proyección ventral del suelo diencefálico. El otro primordio, la **bolsa de Rathke,** una evaginación situada en la línea media derivada del ectodermo del estomodeo ya no crece hacia el suelo del diencéfalo en la cuarta semana. Un suceso inductivo procedente del diencéfalo suprayacente primero estimula la formación de un primordio de la bolsa de Rathke en el ectodermo dorsal del estomodeo . A través de la acción del gen **Rpx** (gen "bolsa de Rathke con *homeobox")* y de los genes portadores de *homeobox* del tipo Lim **(Lhx-3 y Lhx-4),** el primordio de la bolsa de Rathke termina por definirse (figura 10-29). Las evidencias experimentales procedentes de varias especies animales indican que en el embrión inicial las células de la bolsa de Rathke se originan en la cresta anterior de la placa neural.

El proceso infundibular está estrechamente relacionado con el hipotálamo (figura 1-14), y ciertas neuronas neurose-

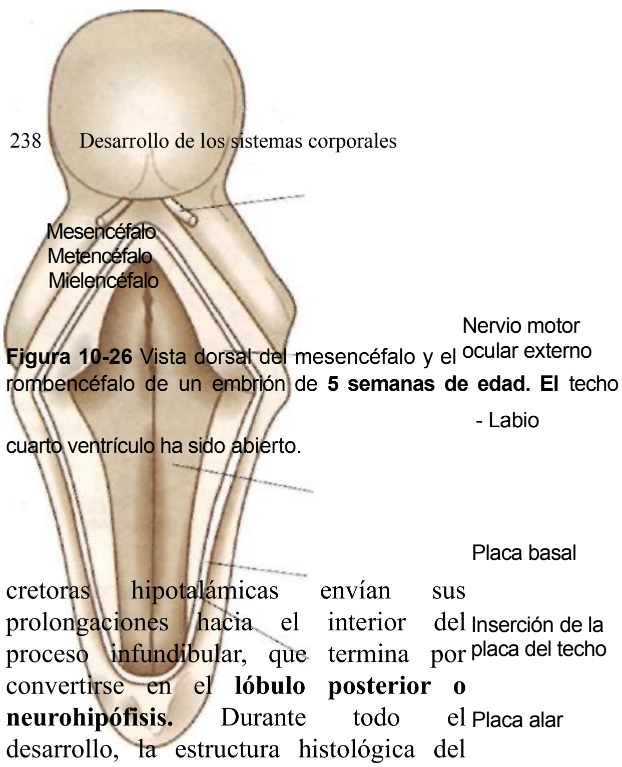


Figura 10-26 Vista dorsal del mesencéfalo y el rombencéfalo de un embrión de **5 semanas de edad. El** techo del cuarto ventrículo ha sido abierto.

cretoras hipotalámicas envían sus prolongaciones hacia el interior del proceso infundibular, que termina por convertirse en el **lóbulo posterior o neurohipófisis.** Durante todo el desarrollo, la estructura histológica del infundíbulo conserva un carácter neural.

A medida que avanza el desarrollo, la bolsa de Rathke se alarga hacia el infundíbulo (figura 10-29). Mientras que su extremo ciego envuelve parcialmente al infundíbulo como de una copa de dos capas, el tallo de la bolsa de Rathke comienza a regresar. La pared externa de la copa se engruesa y adquiere un aspecto glandular en el curso de su diferenciación en la **parte distal** (lóbulo anterior) de la hipófisis. La capa interna de la copa, que está íntimamente adherida al lóbulo posterior, se convierte en la **parte intermedia.** Permanece separada del lóbulo anterior por una hendidura o **luz residual,** que representa el vestigio de la luz original de la bolsa de Rathke.

Al avanzar el embarazo, la hipófisis experimenta una fase de diferenciación celular. Más adelante en el período fetal, los tipos celulares específicos comienzan a producir pequeñas cantidades de hormonas. Las cascadas moleculares subyacentes en la diferenciación de los tipos celulares específicos de la hipófisis están comenzando a descubrirse (cuadro 10-2).

Aunque la bolsa de Rathke casi siempre comienza a perder sus conexiones con el epitelio estomodeo hacia el final del segundo mes, algunas porciones de tejido pueden persistir en ocasiones a lo largo del trayecto de la elongación del tallo. Si el tejido es normal, se denomina **hipófisis faríngea.** No obstante, a veces el tejido residual se convierte en una neoplasia y forma tumores productores de hormonas llamados **craneofaringiomas.**

Las **cúpulas ópticas** son grandes evaginaciones de la pared del diencéfalo que aparecen durante la embriogénesis inicial (ellas y los nervios ópticos [TI par craneal] se discuten en el capítulo 12).

Telencéfalo

El desarrollo del **telencéfalo** está dominado por la tremenda expansión de las **vesículas telencefálicas** bilaterales, que terminarán por convertirse en los hemisferios cerebrales (figura 10-23). Las paredes de las vesículas telencefálicas rodean a los ventrículos laterales expandidos, que surgen como evaginaciones procedentes del tercer ventrículo que está en la línea media del diencéfalo (figura 10-35). Aunque los hemisferios cerebrales aparecen primero como estructuras laterales, la dinámica de su crecimiento hace que se aproximen a la línea media por encima del techo del diencéfalo y el mesencéfalo (figura 10-30). Los dos hemisferios cerebrales jamás se fusionan en la línea media dorsal porque están separados por un delgado tabique de tejido conectivo (parte de la duramadre) conocido como la hoz **del cerebro.** Por debajo de este tabique los dos hemisferios cerebrales están unidos por el techo del epéndimo del tercer ventrículo.

Aunque los hemisferios cerebrales experimentan una gran expansión durante los primeros meses del embarazo, sus superficies externas permanecen lisas hasta la semana 14. Conforme siguen creciendo, los hemisferios cerebrales comienzan a mostrar surcos y pliegues en varias zonas. El plegamiento y la expansión más importantes lo realizarán los futuros **lóbulos temporales,** que se proyectan lateral y rostralmente desde la parte caudal de los hemisferios cerebrales. Entre el cuarto y el noveno meses de la gestación, la expansión de los lóbulos temporales, frontales y parietales cubre por completo las áreas de la corteza cerebral conocidas como la **ínsula** (figura 10-31). Mientras que estos grandes cambios ocurren, se están produciendo otros, los precursores de los principales detalles superficiales de la corteza cerebral definitiva. Varios de los surcos y las fisuras principales comienzan a aparecer ya desde el sexto mes. Hacia el octavo mes los **surcos y** las **circunvoluciones** que caracterizan al cerebro maduro toman forma.

En el interior, la base de cada vesícula telencefálica se engruesa para dar lugar al **cuerpo estriado** (figura 10-32) que tiene forma de coma. El cuerpo estriado, dorsal al tálamo, adopta la forma de una C conforme avanza el desarrollo. Con la histodiferenciación de la corteza cerebral, muchos

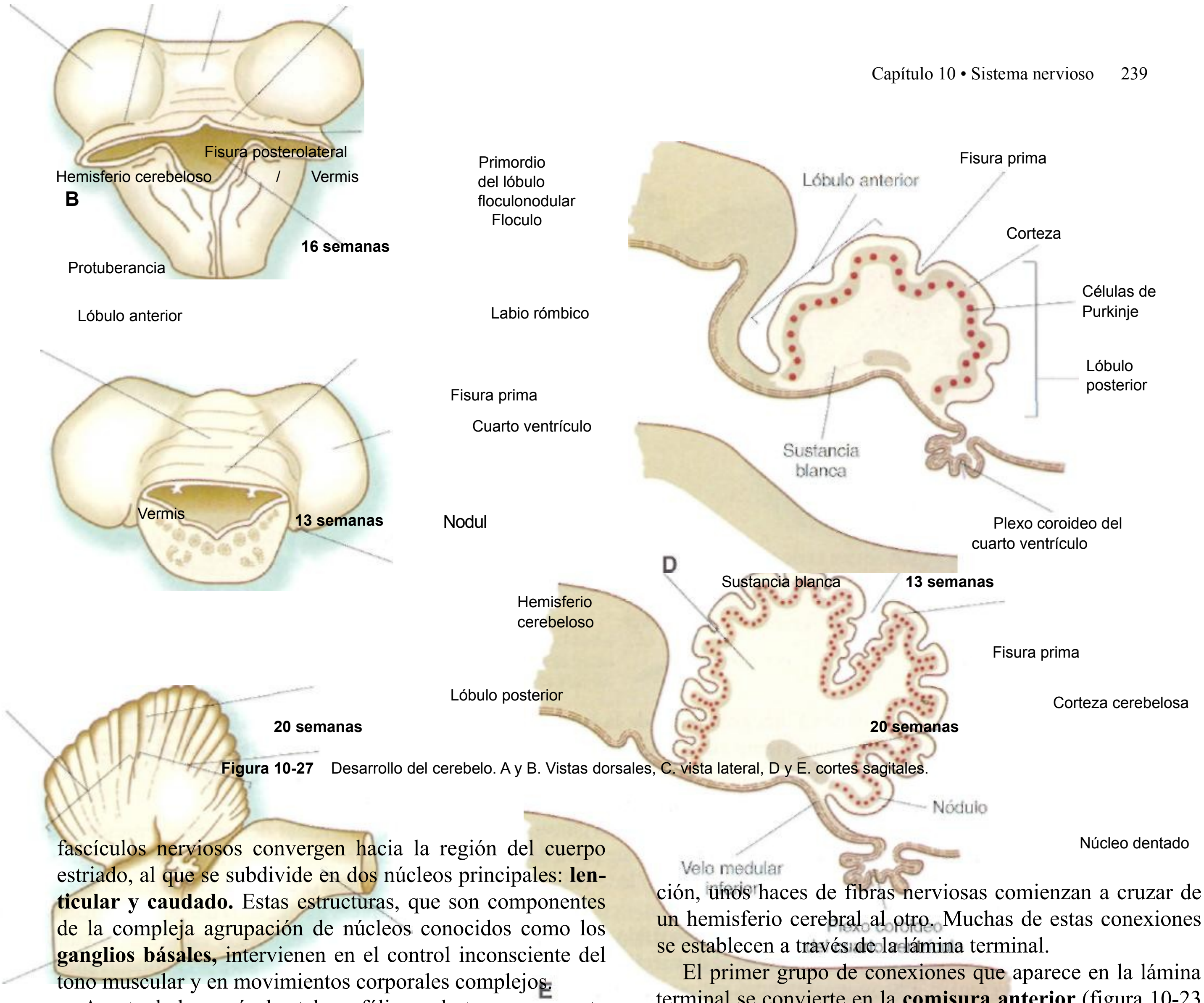

Fisura posterolateral
Hemisferio cerebeloso
Vermis
B
16 semanas
Protuberancia
Lóbulo anterior
Primordio
del lóbulo
floculonodular
Floculo
Labio rómbico
Fisura prima
Cuarto ventrículo
Vermis
13 semanas
Nodul
Lóbulo anterior
Fisura prima
Corteza
Células de
Purkinje
Lóbulo
posterior
Sustancia
blanca
Plexo coroideo del
cuarto ventrículo
D
Sustancia blanca
13 semanas
Hemisferio
cerebeloso
Fisura prima
Lóbulo posterior
Corteza cerebelosa
20 semanas
20 semanas
Nódulo
Núcleo dentado
Velo medular
inferior
Plexo coroideo
E
Bulbo raquídeo

Figura 10-27 Desarrollo del cerebelo. A y B. Vistas dorsales, C. vista lateral, D y E. cortes sagitales.

fascículos nerviosos convergen hacia la región del cuerpo estriado, al que se subdivide en dos núcleos principales: **lenticular y caudado.** Estas estructuras, que son componentes de la compleja agrupación de núcleos conocidos como los **ganglios básales,** intervienen en el control inconsciente del tono muscular y en movimientos corporales complejos.

Aparte de las vesículas telencefálicas, el otro componente principal del telencéfalo inicial es la **lámina terminal,** que forma su pared rostral media (figuras 10-33 y 10-35). Al comienzo los dos hemisferios cerebrales se forman por separado, pero hacia el final del primer trimestre de la gestación, unos haces de fibras nerviosas comienzan a cruzar de un hemisferio cerebral al otro. Muchas de estas conexiones se establecen a través de la lámina terminal.

El primer grupo de conexiones que aparece en la lámina terminal se convierte en la **comisura anterior** (figura 10-23 B), que conecta las áreas olfatorias de ambos lados del cerebro. La segunda conexión es la **comisura del hipocampo (fórnix).** La tercera es el cuerpo calloso, la conexión más importante entre las mitades derecha e izquierda del cerebro. Al comienzo forma un pequeño haz en la lámina terminal pero experimenta una gran expansión y termina formando

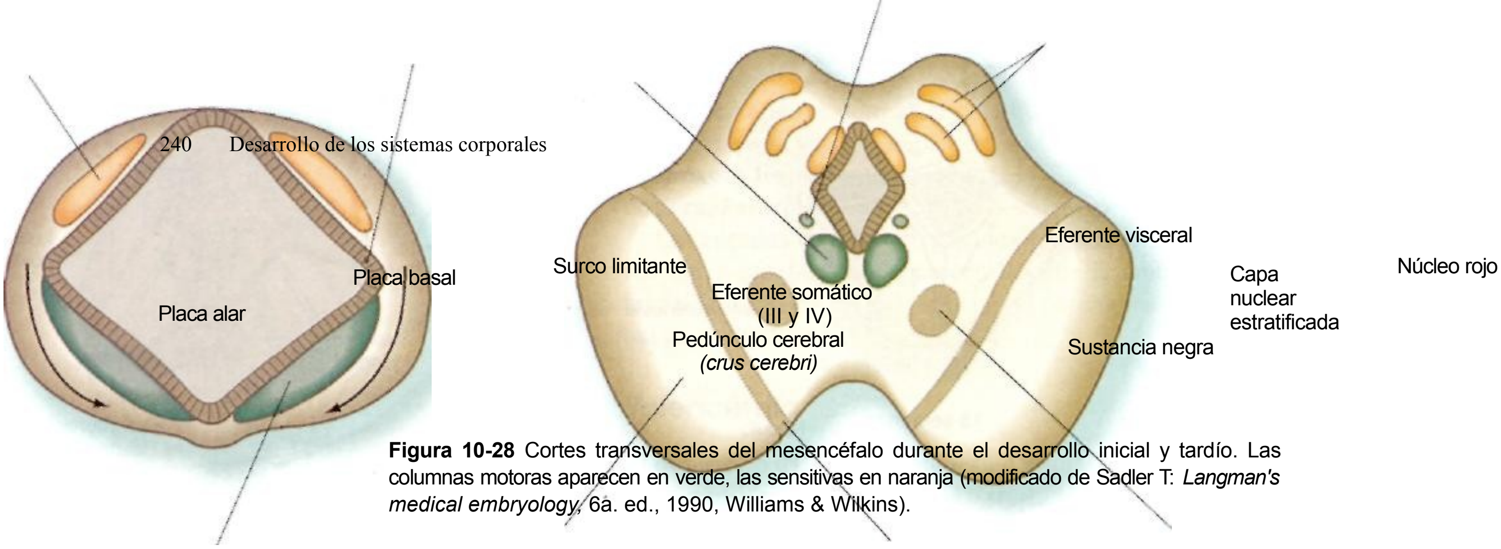


Figura 10-28 Cortes transversales del mesencéfalo durante el desarrollo inicial y tardío. Las columnas motoras aparecen en verde, las sensitivas en naranja (modificado de Sadler T: *Langman's medical embryology,* 6a. ed., 1990, Williams & Wilkins).

una amplia banda que conecta una gran parte de la base de los dos hemisferios cerebrales (figura 10-33). Otras comisuras que no se relacionan con la lámina terminal son las **comisuras habenulares** anterior y posterior (figura 10-30), que están localizadas cerca de la base de la glándula pineal, y el **quiasma óptico,** la región del diencéfalo donde parte de las fibras del nervio óptico cruzan hacia el otro lado del cerebro.

Los neuroanatomistas subdividen el telencéfalo en varios componentes funcionales con base en el desarrollo filogenético de la región. El componente más antiguo y primitivo se denomina **rinencéfalo** (también **archicórtex y paleocórtex).** Como su nombre indica, interviene en la olfación. Desde el punto de vista morfológico el llamado **neocórtex** es el elemento dominante de los hemisferios cerebrales. En el desarrollo inicial, gran parte del telencéfalo está ocupado por áreas rinencefálicas (figura 10-34), pero con la expansión de los hemisferios cerebrales, el neocórtex se convierte en el componente que ocupa la mayor parte del cerebro.

Los **nervios olfatorios (I** par craneal), que surgen de plácodas ectodérmicas bilaterales situadas en la cabeza, envían fibras hacia atrás, a los **bulbos olfatorios,** que son evaginaciones procedentes del rinencéfalo. Una subpoblación de células procedentes de la plácoda olfatoria migra a lo largo del nervio olfatorio hacia el cerebro, y termina estableciéndose en el hipotálamo, donde se convierten en las células que segregan la hormona liberadora de la hormona luteinizante.

VENTRÍCULOS, MENINGES Y FORMACIÓN DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

El sistema ventricular del cerebro representa una expansión del canal central del tubo neural. Conforme ciertas partes del cerebro adquieren su forma, el canal central se expande y se convierte en cavidades bien definidas llamadas **ventrículos** unidos mediante conductos estrechos (figura 10-35). Los ventrículos están tapizados por el epitelio ependimario y llenos de un líquido cefalorraquídeo claro. Este líquido se forma en áreas especializadas denominadas **plexos coroideos,** localizados en regiones específicas del techo de los ventrículos tercero, cuarto y laterales. Los plexos coroideos son estructuras muy vascularizadas que se proyectan hacia el interior de los ventrículos (figura 10-30 B) y segregan el líquido cefalorraquídeo.

El líquido cefalorraquídeo tiene una circulación característica. Apenas formado, fluye desde los ventrículos laterales hacia el tercero y por último hacia el cuarto ventrículo. Gran parte de él escapa luego a través de tres pequeños orificios situados en el techo del cuarto ventrículo y entra al **espacio subaracnoideo** situado entre dos capas meníngeas. Una parte importante del líquido deja el cráneo y baña la médula espinal en forma de una capa protectora.

Si se presenta un desequilibrio entre la producción y la reabsorción del líquido cefalorraquídeo o si su circulación

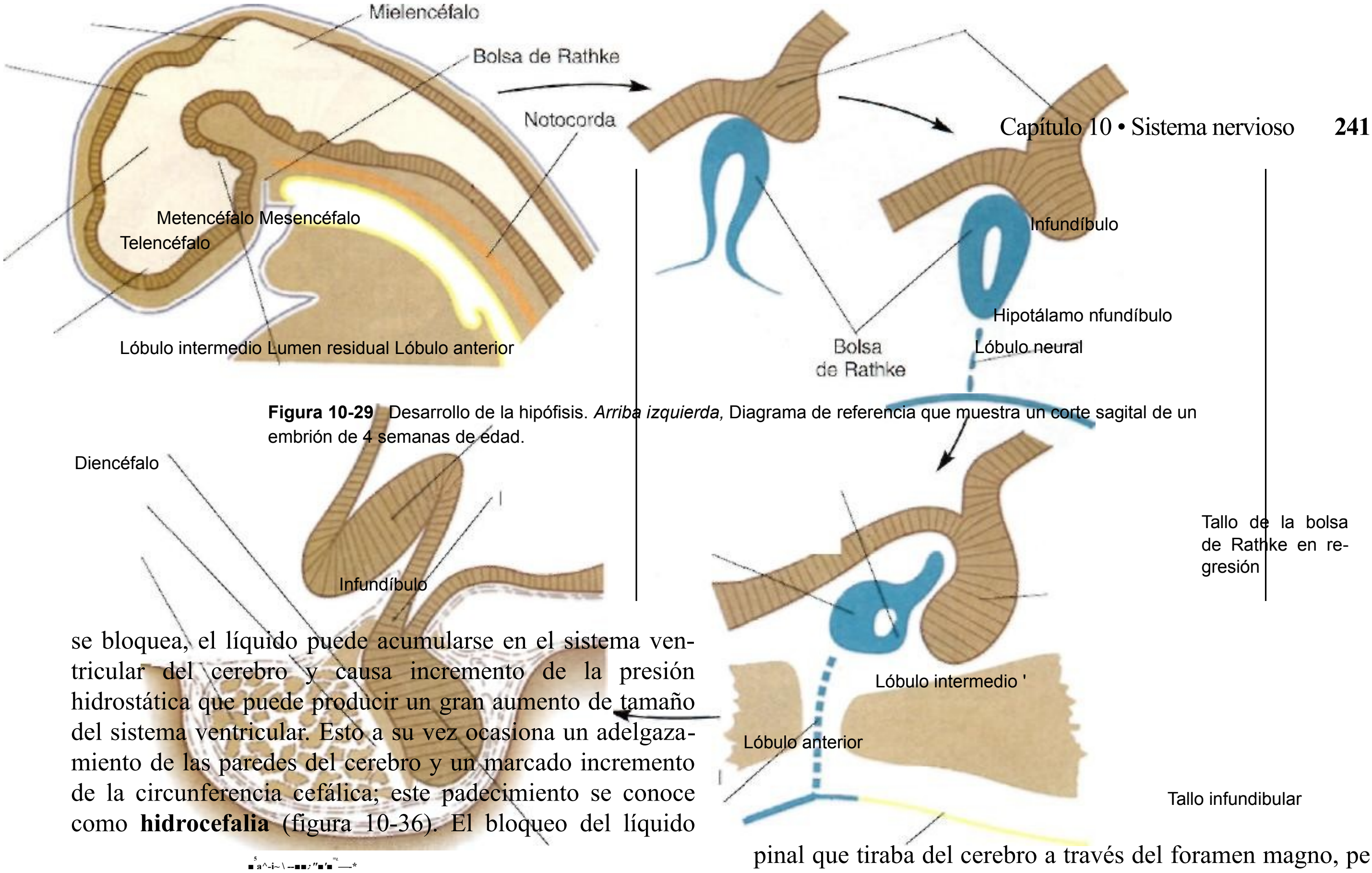

Mielencéfalo
Bolsa de Rathke
Notocorda
Metencéfalo Mesencéfalo
Telencéfalo
Lóbulo intermedio Lumen residual Lóbulo anterior
Infundíbulo
Hipotálamo nfundíbulo
Lóbulo neural
Bolsa de Rathke
Diencéfalo
Infundíbulo
Tallo de la bolsa de Rathke en regresión
Lóbulo intermedio '
Lóbulo anterior
Tallo infundibular
Situación inicia del tallo de la bolsa e Rathke
Techo de la faringe

Figura 10-29 Desarrollo de la hipófisis. *Arriba izquierda,* Diagrama de referencia que muestra un corte sagital de un embrión de 4 semanas de edad.

se bloquea, el líquido puede acumularse en el sistema ventricular del cerebro y causa incremento de la presión hidrostática que puede producir un gran aumento de tamaño del sistema ventricular. Esto a su vez ocasiona un adelgazamiento de las paredes del cerebro y un marcado incremento de la circunferencia cefálica; este padecimiento se conoce como **hidrocefalia** (figura 10-36). El bloqueo del líquido puede tener su origen en una **estenosis** (estrechamiento) congénita de las partes más estrechas del sistema ventricular, o puede ser el resultado de ciertas infecciones virales que afectan al feto.

Una malformación específica que conduce a la hidrocefalia es la **malformación de Arnold-Chiari,** en la cual una evaginación del cerebelo en forma de lengüeta se hernia a través del foramen magno e impide mecánicamente la salida del líquido cefalorraquídeo del cráneo. Este padecimiento suele estar asociado con alguna variedad de defecto de cierre de la médula espinal o de la columna vertebral (figura 12-40). En una época se consideraba que la malformación de Arnold-Chiari provenía de una tracción de la médula espinal que tiraba del cerebro a través del foramen magno, pero una hipótesis más moderna sostiene que el volumen reducido de una fosa posterior, más pequeña de lo normal, causa un desplazamiento caudal del rombencéfalo.

Cuadro 10-2 Citodiferenciación de las células secretoras de la adenohipófisis

Al parecer, la citodiferenciación de cuatro de las cinco principales células secretoras de la adenohipófisis (tirotrofas, gonadotrofas, lactotrofas y somatotrofas) depende de la expresión del gen con *homeobox* Lim *(Lhx-3* del ratón). Las células corticotrofas surgen de un linaje celular independiente del Lhx-3. El ratón mutante Lhx-3 no forma los lóbulos anterior ni intermedio de la hipófisis. Un activador de transcripción, el **Pit-1,** miembro de la familia del homeodo-minio POU, se expresa antes de la diferenciación de cualquier tipo de célula hipofisiaria, y se requiere para la diferenciación de células de los linajes de las somatotrofas, tirotrofas y las lactotrofas. Curso abajo en la expresión genética, cada tipo celular de la hipófisis requiere su propio equipo de activadores moleculares para poder diferenciarse.

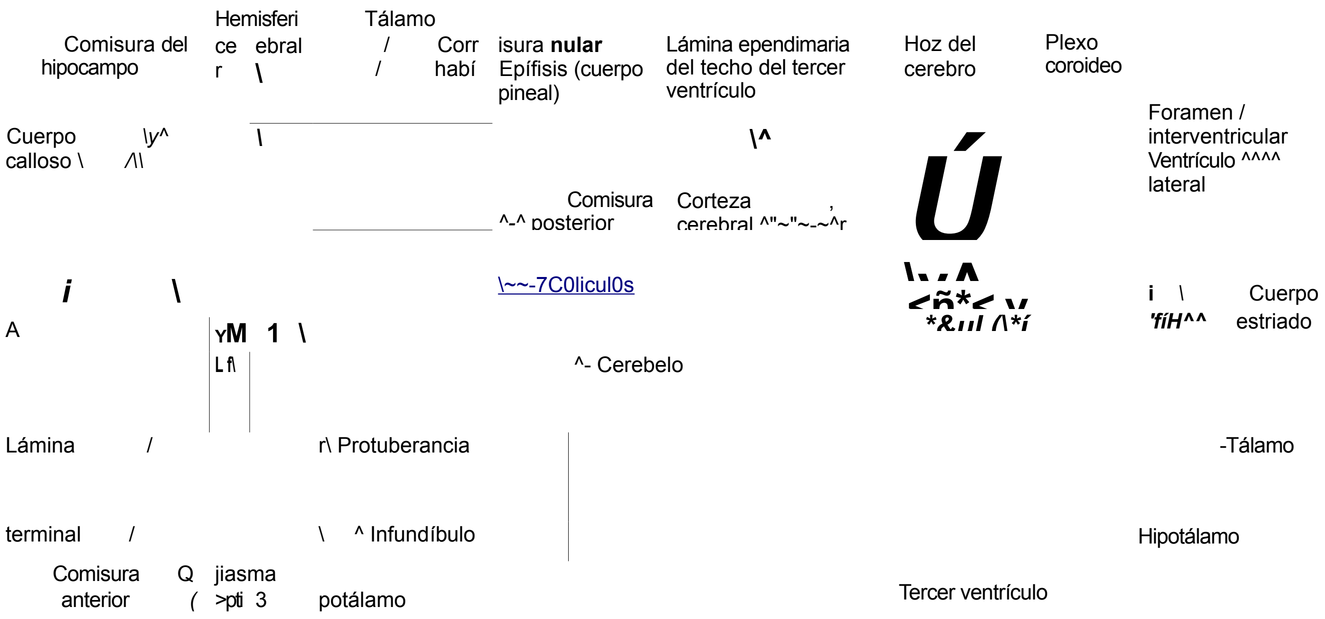

Comisura del hipocampo
Hemisferio cerebral
Tálamo
Corr habí
isura nular
Epífisis (cuerpo pineal)
Lámina ependimaria del techo del tercer ventrículo
Hoz del cerebro
Plexo coroideo
Foramen / interventricular
Ventrículo lateral
Cuerpo calloso
Comisura posterior
Corteza cerebral
Colículos
A
Cuerpo estriado
Cerebelo
Lámina terminal
Protuberancia
Tálamo
Infundíbulo
Hipotálamo
Comisura anterior
Quiasma óptico
potálamo
Tercer ventrículo

Figura 10-30 Formación inicial de los hemisferios cerebrales en un embrión de **10** semanas. A. Corte sagital a nivel del cerebro, B. corte transverso en el nivel indicado por la línea roja en A (modificado de Moore K, Persaud T: *The developing human,* 5a. ed., Filadeifia, 1993, WB Saunders).

Al comienzo del período fetal aparecen dos capas de mesénquima alrededor del cerebro y la médula espinal. La capa gruesa externa, que es de origen mesodérmico, forma la resistente **duramadre** así como los huesos membranosos del cráneo. Una capa interna delgada originada en la cresta neural se divide más tarde en la **piamadre,** una capa delgada en estrecha aposición con el tejido neural, y la capa media, la **aracnoides.** Los espacios que se crean en el interior de la capa formada por la pía y la aracnoides se llenan de líquido cefalorraquídeo.

PARES CRANEALES

Aunque se basan en el mismo plan fundamental que los nervios raquídeos, los pares craneales (figura 10-37) han perdido su organización segmentaria regular y se han especializado (tabla 10-2). Una de las principales diferencias es la tendencia de muchos de los pares craneales a ser sensitivos (basados en las raíces dorsales) o motores (basados en las raíces ventrales) y no mixtos, como es el caso de los nervios raquídeos.

Los pares craneales pueden subdividirse en varias categorías con base en su función y su origen embriológico. Los pares craneales I y **II** (olfatorio y óptico) suelen considerarse como evaginaciones cerebrales y no como verdaderos nervios. Los pares craneales **III,** IV, VI y **XII** son nervios motores puros que parecen haber evolucionado a partir de raíces ventrales primitivas. Los pares V, VII, **IX** y X son nervios mixtos con componentes sensitivos y motores, y cada uno inerva los derivados de un arco branquial diferente (tabla 10-2 y figuras 10-38 y 13-21).

Los componentes sensitivos de los nervios que inervan los arcos branquiales (V, VII, IX y X) y el nervio auditivo (VIII) tienen un origen múltiple tanto en la cresta neural como en las plácodas ectodérmicas, localizadas a lo largo del encéfalo en desarrollo (figura 5-14). Estos nervios tienen ganglios sensitivos complejos, a menudo múltiples. Algunas neuronas de los ganglios tienen su origen en la cresta neural, y otras neuronas provienen del ectodermo de las plácodas (las plácodas ectodérmicas se estudian en la pág. 90).

DESARROLLO DE LA FUNCIÓN NEURAL

Durante las primeras cinco semanas del desarrollo embrionario no hay evidencias de funciones neurales. La actividad refleja primitiva puede provocarse por primera vez hacia la sexta semana, cuando al tocar la piel que rodea la boca con un fino pelillo se produce una flexión contralateral del cuello. En las siguientes seis a ocho semanas, la región de la piel que es sensible a la estimulación táctil se extiende desde la cara a las palmas de las manos y a la región superior del tórax; hacia las doce semanas toda la superficie del cuerpo, excepto la espalda y la coronilla, es sensible. Conforme estas áreas de sensibilidad se amplían, la naturaleza de los reflejos provocados incluye desde movimientos generalizados

Continúa en la pág. 245

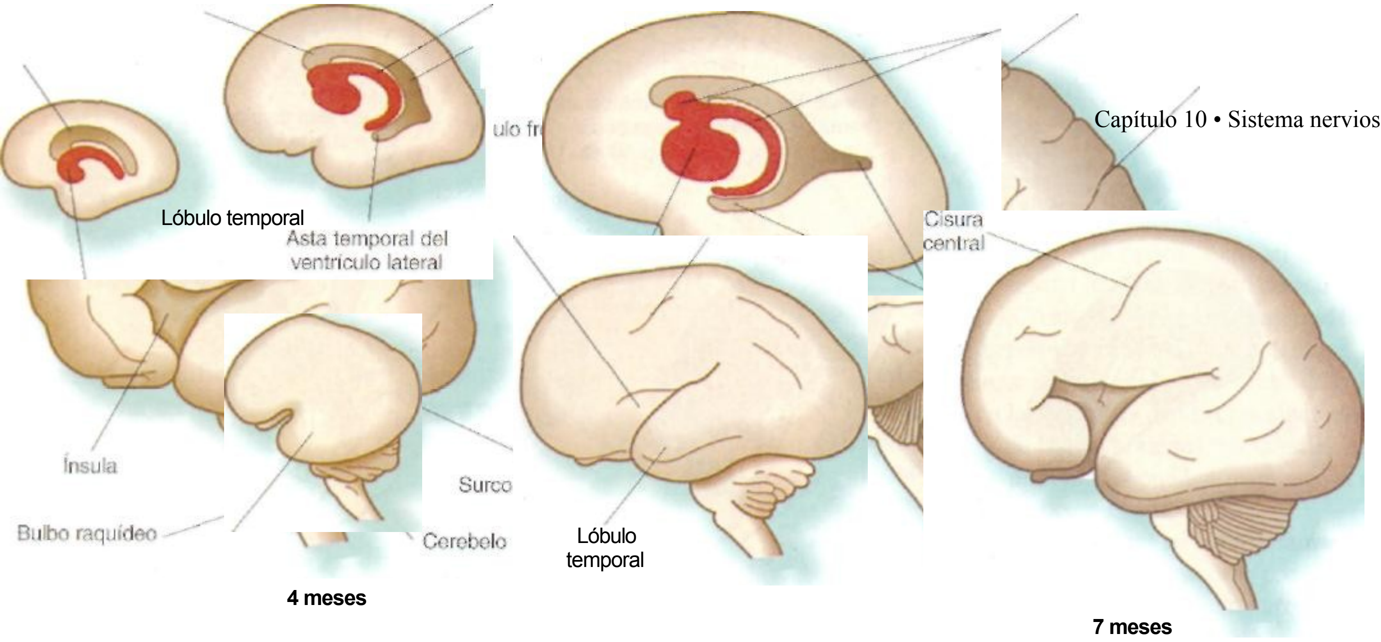

Lóbulo temporal
Asta temporal del ventrículo lateral
ulo fr
Cisura central
Ínsula
Surco
Bulbo raquídeo
Cerebelo
Lóbulo temporal
4 meses
7 meses
ínsula
Cisura central
6 meses
Cisura lateral (de Silvio)
Cisura cerebral lateral (de Silvio)
Lóbulo parietal
Surco parietoccipital
Surco central
9 meses

Figura 10-31 Vistas laterales del cerebro en desarrollo.

Asta frontal del ventrículo lateral

Cuerpo estriado

Ventrículo lateral

Lóbulo

Cabeza y cola del núcleo caudado

Ventrículo lateral

Cuerpo estriado

Núcleo lenticular

Cerebel

Cuernos temporal y occipital del ventrículo lateral

|~~- Bulbo

Figura 10-32 Desarrollo del cuerpo estriado y los ventrículos laterales (modificado de Moore K: *The developing human,* 4a. ed., Filadelfia, 1988, WB Saunders).

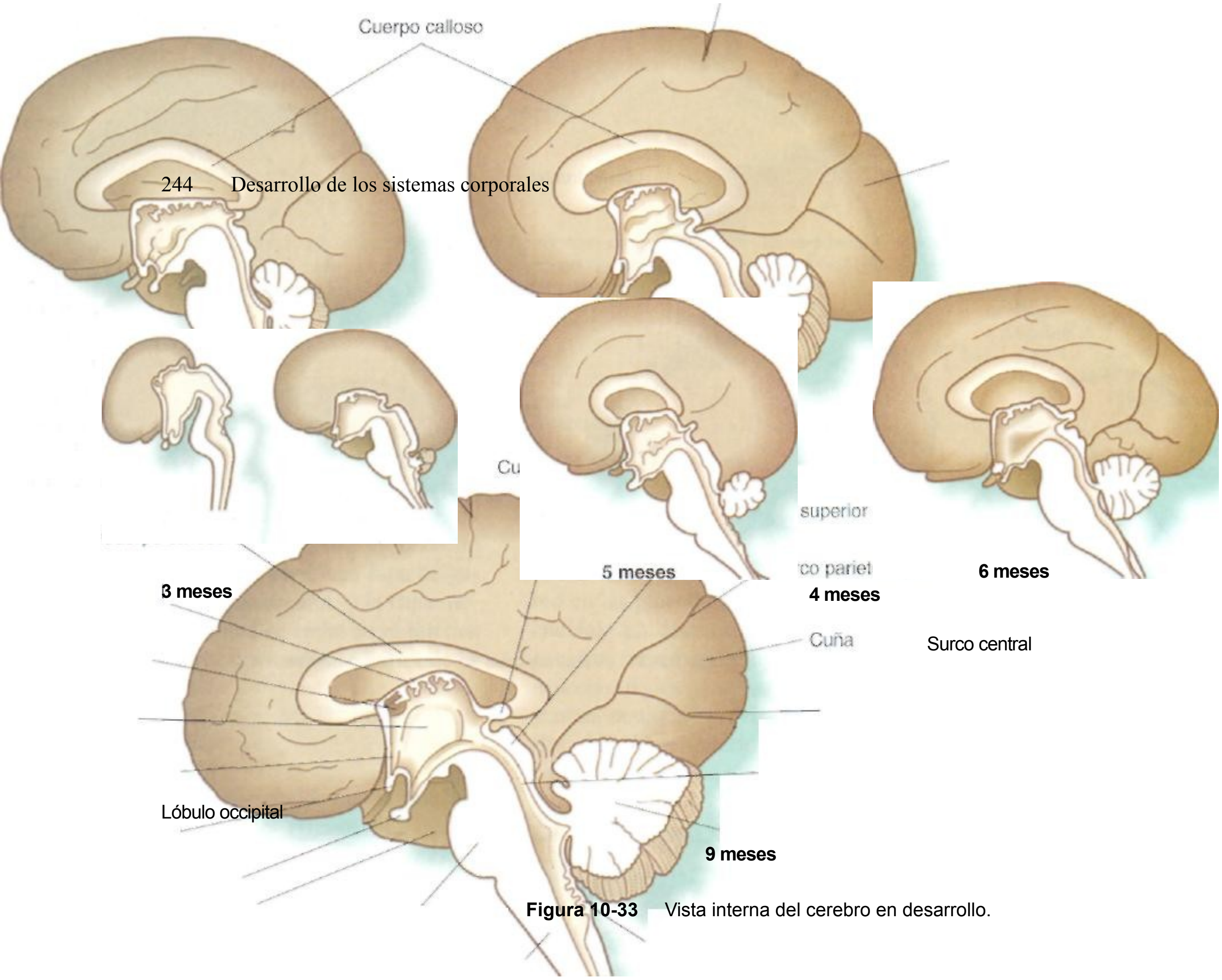

Cuerpo calloso
Cu
superior
co pariet
Cuña
Surco central
3 meses
4 meses
5 meses
6 meses
9 meses
Lóbulo occipital
Plexo coroideo de tercer ventrículo
Agujero de Monro
Masa intermedia
Cisura calcarina
Acueducto de Silvio
Lámina terminal
Cerebelo
Quiasma óptico
Hipófisis
Lóbulo temporal del hemisferio derecho
Protuberancia
Plexo coroideo del cuarto ventrículo
Bulbo raquídeo

Figura 10-33 Vista interna del cerebro en desarrollo.

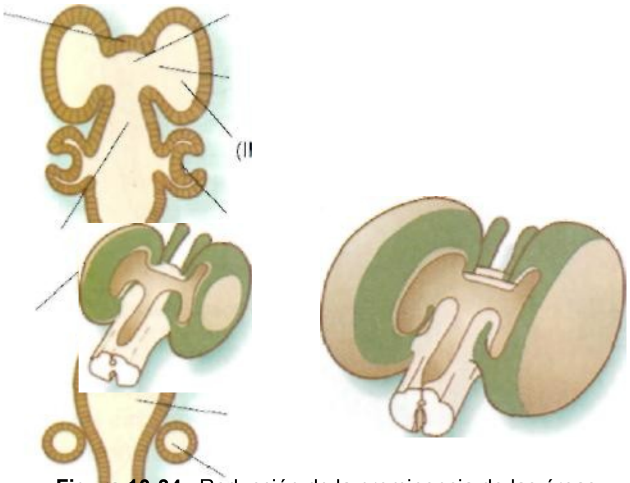
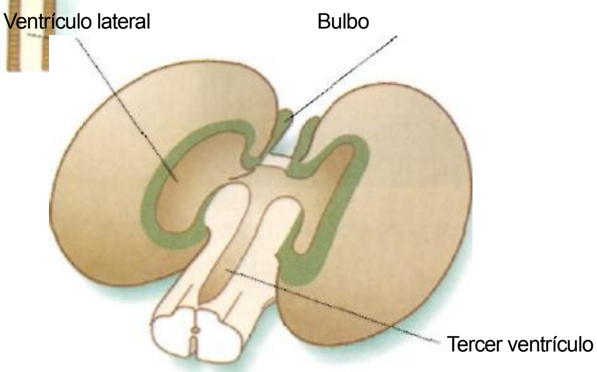


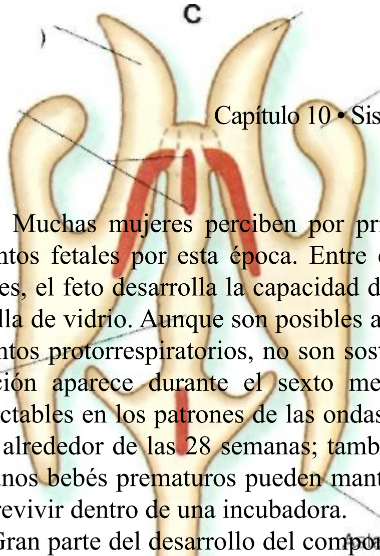
Figura 10-34 Reducción de la prominencia de las áreas


Ventrículo lateral
Bulbo
Tercer ventrículo

rinencefáli-cas *(verde)* del cerebro conforme la corteza se expande.

hasta respuestas específicas de partes más localizadas del cuerpo. Existe una secuencia craneocaudal de aparición de movimientos reflejos.

Desde el final del cuarto mes el feto empieza con un patrón de períodos de actividad seguidos por otros de inactividad. Muchas mujeres perciben por primera vez los movimientos fetales por esta época. Entre el cuarto y el quinto meses, el feto desarrolla la capacidad de asir con fuerza una varilla de vidrio. Aunque son posibles algunos débiles movimientos protorrespiratorios, no son sostenidos. El reflejo de succión aparece durante el sexto mes. Algunos cambios dctectables en los patrones de las ondas cerebrales se observan alrededor de las 28 semanas; también en este momento algunos bebés prematuros pueden mantener la respiración y sobrevivir dentro de una incubadora.



Gran parte del desarrollo del comportamiento de los fetos después del sexto mes se ha deducido por la observación del comportamiento de los bebés prematuros. Los cambios de conducta que se observan en el último trimestre son más sutiles y suelen reflejar no sólo que los circuitos neuronales se han establecido y terminado, sino también su maduración estructural y funcional.

. El desarrollo de los circuitos funcionales puede ilustrarse en la médula espinal. Es posible identificar varias etapas de maduración estructural y funcional (figura 10-44). La primera es una etapa refleja, que se caracteriza por la diferenciación inicial (incluye el crecimiento de los axones y las dendritas) de las neuronas de acuerdo con una secuencia bien definida que comienza con las motoras y termina con las sensitivas y que por último incluye las interneuronas que conectan a las primeras con las segundas (figuras 10-13 y 10-44 A). La segunda etapa consiste en el cierre del circuito primario, lo cual permite la expresión de reflejos segmentarios locales. Mientras que el circuito local se está estableciendo, otros axones están creciendo a través de fascículos descendentes en la médula espinal o están cruzando desde el otro lado de la médu-

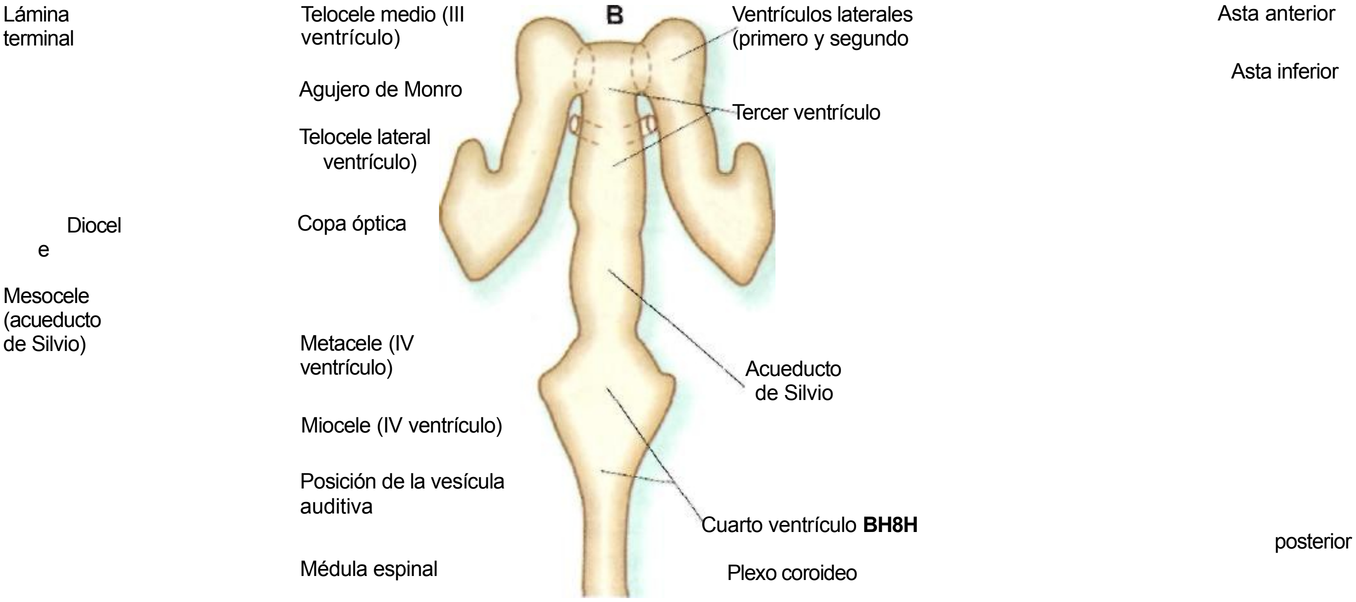


Lámina terminal
Diocel e
Mesocele (acueducto de Silvio)
Telocele medio (III ventrículo)
Agujero de Monro
Telocele lateral ventrículo)
Copa óptica
Metacele (IV ventrículo)
Miocele (IV ventrículo)
Posición de la vesícula auditiva
Médula espinal
B
Ventrículos laterales (primero y segundo
Tercer ventrículo
Acueducto de Silvio
Cuarto ventrículo BH8H
Plexo coroideo
Asta anterior
Asta inferior
posterior

Figura 10-35 Desarrollo del sistema ventricular del cerebro. A. Corte de un embrión inicial, B. sistema ventricular durante la expansión de los hemisferios cerebrales, C. morfología posnatal del sistema ventricular.

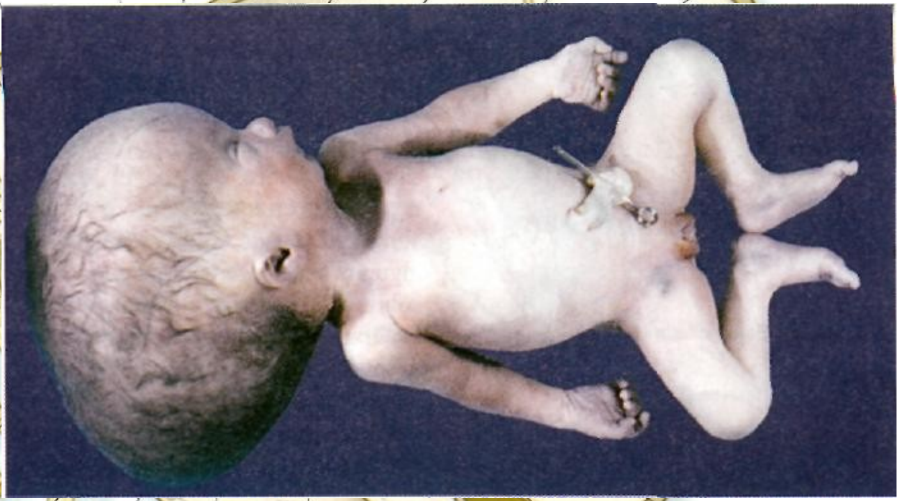
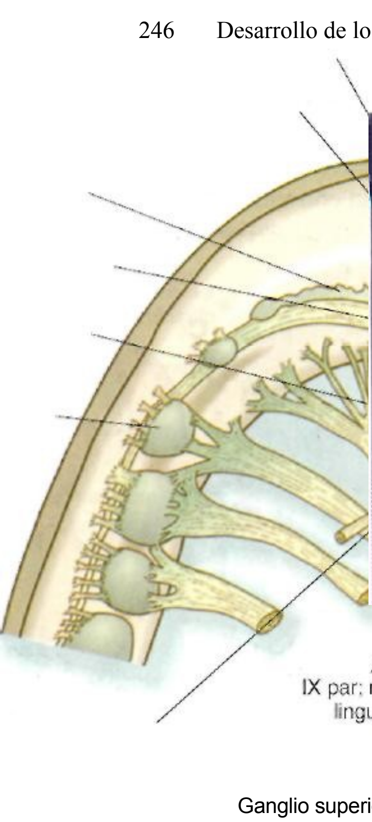


Figura 10-36 Feto con hidrocefalia pronunciada (cortesía de M. Barr, Ann Arbor, Michigan).



Ganglio superior G ’io acústico

Ganglio geniculado del Vil par

V par; rama maxilar

V par; rama mandibular

Ganglio semilunar del V par

Ganglio superior del X par

Ganglio inferior del IX par

Raíces del X par: Vago o neumogástrico

Ganglio comisural

XI par; espinal accesorio

III par; motor ocular común

del IX par

del VIII par

XII par; hipogloso

Primer ganglio cervical

Vil par; nervio facial

V par; rama

Figura 10-37 Reconstrucción del cerebro y de los pares craneales de un embrión de cerdo de 12 mm.

VI par; motor ocular externo

Ganglio inferior del X par

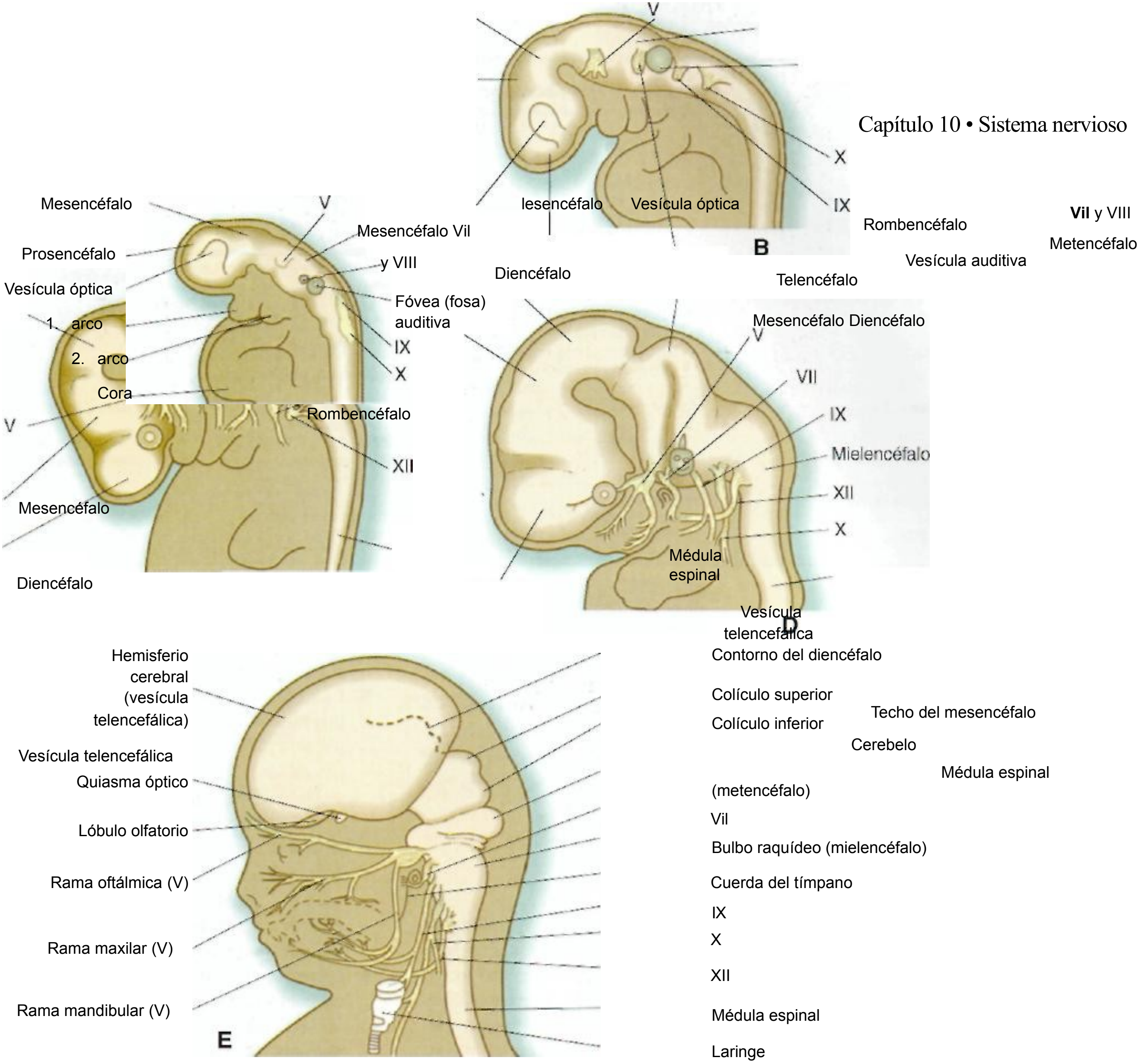

V
X
IX
lesencéfalo
Vesícula óptica
B
Rombencéfalo
Vil y VIII
Metencéfalo
Vesícula auditiva
Telencéfalo
Diencéfalo
Mesencéfalo
V
Prosencéfalo
Mesencéfalo Vil
y VIII
Vesícula óptica
Fóvea (fosa)
auditiva
1. arco
2. arco
IX
X
Cora
Rombencéfalo
V
XII
Mesencéfalo
Diencéfalo
Mesencéfalo Diencéfalo
V
VII
IX
Mielencéfalo
XII
X
Médula
espinal
Vesícula
telencefálica
D
Hemisferio
cerebral
(vesícula
telencefálica)
Vesícula telencefálica
Quiasma óptico
Lóbulo olfatorio
Rama oftálmica (V)
Rama maxilar (V)
Rama mandibular (V)
E
Contorno del diencéfalo
Colículo superior
Colículo inferior
Techo del mesencéfalo
Cerebelo
Médula espinal
(metencéfalo)
Vil
Bulbo raquídeo (mielencéfalo)
Cuerda del tímpano
IX
X
XII
Médula espinal
Laringe

Figura 10-38 Desarrollo de los pares craneales en embriones humanos. A. A las 3 1/2 semanas, B. a las 4 semanas, C. a las 5 1/2 semanas, D. a las 7 semanas, E. a las 11 semanas.

la. Cuando estos axones hacen contacto con los componentes del reflejo simple que se estableció en la segunda etapa, ha quedado establecida la base anatómica para los reflejos intersegmentarios y cruzados de la médula. Más adelante en el período fetal, estos circuitos más complejos se completan y los oligodendrocitos mielinizan a los fascículos.

La maduración funcional de los fascículos individuales, según lo indica su mielinización, tiene lugar durante un período amplio y no termina antes de que comience la edad adulta. En especial en la vida posnatal inicial, la maduración de los tractos funcionales en el sistema nervioso puede seguirse con el examen neurológico clínico.

La mielinización comienza en el sistema nervioso periférico, en el cual las raíces motoras se mielinizan antes que las sensitivas (lo que sucede a lo largo de los meses segundo hasta el quinto). La mielinización comienza en la médula espinal aproximadamente a las once semanas y avanza siguiendo un gradiente craneocaudal. Durante el tercer trimestre, este proceso comienza en el cerebro, pero allí, a diferencia de lo que sucede en el sistema nervioso periférico, la mielinización se aprecia primero en los fascículos sensitivos (por ejemplo, el sistema visual). La mielinización de los fascículos de asociación situados en la corteza cerebral se produce después del nacimiento. En los **fascículos corti-**

Tabla 10-2 Pares craneales

Par craneal	Componente asociado del sistema nervioso central	Componentes funcionales	Distribución
Olfatorio (I)	Telencéfalo	Sensitivo (sensocrial) especial (olfato)	Área olfatoria de la nariz
Óptico (II)	Diencéfalo	Sensitivo (sensocrial) especial (vista)	Retina
Motor ocular común (III)	Mesencéfalo	Motor, autonómico (menor)	Músculos infraocular y cuatro extraoculares
Troclear (IV) (también llamado patético)	Mesencéfalo	Motor	Músculo oblicuo superior del ojo
Trigémino (V)	Metencéfalo	Sensitivo, motor (algunos)	Derivados del I arco branquial
Motor ocular extemo (VI)	Metencéfalo	Motor	Músculo recto lateral del ojo
Facial (Vil)	Zona límite entre el metencéfalo y el mielencéfalo	Motor	Derivados del II arco branquial
Auditivo (VIII)	Unión entre el metencéfalo y el mielencéfalo	Sensitivo (algunos)	
Glosofaríngeo (IX)	Mielencéfalo	Sensitivo (sensocrial) especial (oído, equilibrio)	Oído interno
Vago (X)	Mielencéfalo	Sensitivo, motor (algunos) Sensitivo, motor, autonómico (mayor)	Derivados del III arco branquial Derivados del IV arco branquial
Espinal accesorio (XI)	Mielencéfalo Médula espinal	Motor Autonómico (menor)	Intestino, corazón, visceras Algunos músculos del cuello
Hipogloso (XII)	Mielencéfalo	Motor	Músculos de la lengua

coespinales, la principal conexión directa entre la corteza cerebral y los nervios motores que emanan de la médula espinal hacia las 40 semanas, la mielinización se extiende en sentido caudal sólo hasta el nivel del bulbo raquídeo. La mielinización continúa después del parto, y su curso puede apreciarse en virtud de la movilidad creciente de los bebés durante su primer año de vida.

RESUMEN

- Mientras que el tubo neural está cerrándose, sus extremos abiertos son los neuroporos craneal y caudal. El cerebro recién formado consta de tres partes: prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. El prosencéfalo más adelante se subdivide en telencéfalo y diencéfalo, y el rombencéfalo conforma el metencéfalo y el mielencéfalo.
- En el interior del tubo neural las células neuroepiteliales experimentan una activa proliferación mitótica. Sus células hijas forman células progenitoras neuronales o guales. Entre las células gliales, las de la glía radial actúan como cables guía para la migración de las neuronas desde sus lugares de origen hacia capas definidas en el cerebro. Las células de la microglía son de origen mesodérmico.
- El tubo neural se divide en zonas ventricular, intermedia y marginal. Los neuroblastos de la zona intermedia (futura sustancia gris) emiten prolongaciones que se reúnen sobre todo en la zona marginal (futura sustancia blanca). El tubo neural también se divide en una placa alar dorsal y una placa basal ventral. La placa basal representa el componente motor de la médula espinal, mientras que la placa alar es en su mayor parte sensitiva.
- A través de la inducción de la notocorda, mediada por el *sonic hedgehog,* se desarrolla una placa del suelo en el tubo neural. *Las influencias adicionales del sonic hedgehog, producido tanto* por la notocorda como por la placa del suelo, dan como resultado la inducción de motoneuronas en la placa basal.
- La mayor parte del encéfalo inicial es una estructura muy segmentada. Esto se refleja desde el punto de vista estructural en los rombómeros y desde el punto de vista molecular en los patrones de expresión de genes con *homeobox.* Las neuronas y sus prolongaciones que se desarrollan en los rombómeros siguen normas específicas de comportamiento con respecto a las fronteras entre los rombómeros. Las prolongaciones nerviosas que surgen de la médula espinal reaccionan a señales externas emitidas por el ambiente de los somitas. Las neuronas y las células de la cresta neural penetran con facilidad en el mesodermo rostral del somita pero no en el caudal.
- Las estructuras del mesencéfalo y el metencéfalo las especifica un centro emisor de señales localizado en la frontera entre el mesencéfalo y el rombencéfalo. El FGF-8 es una de las principales moléculas de señales.
- Un nervio periférico se forma por la evaginación de axones motores desde el asta ventral de la médula espinal. Los axones en crecimiento llevan en el extremo un cono de crecimiento. Este extremo continuamente percibe las señales del ambiente local que guían la cantidad y la dirección del crecimiento axonal. Al componente motor de un nervio periférico se une la parte sensitiva, procedente de los cuerpos celulares derivados de la cresta neural situados en los ganglios raquídeos de las raíces dorsales a lo largo de la médula espinal. Los axones y las dendritas de las neuronas sensitivas penetran en la médula espinal y también crecen hacia la periferia acompañando a los axones motores. El establecimiento de las conexiones entre los nervios y los órganos diana suele estar mediado por factores tróficos. Las neuronas que no establecen conexiones con órganos diana periféricos a menudo mueren.
- El sistema nervioso autónomo consta de dos componentes: el simpático y el parasimpático. Ambos contienen neuronas *preganglionares, que provienen del sistema nervioso central, y*

continúa en la pág. 252

CORRELACIÓN CLÍNICA 10-1

Malformaciones congénitas del sistema nervioso

En un sistema orgánico tan importante y complejo como el sistema nervioso, no es sorprendente que el cerebro y la médula espinal estén sujetos a una amplia variedad de malformaciones congénitas. Éstas van desde anomalías estructurales graves originadas por el cierre incompleto del tubo neural hasta alteraciones funcionales causadas por factores desconocidos que actúan en las fases tardías del embarazo.

DEFECTOS DE CIERRE DEL TUBO NEURAL

La falta de cierre del tubo neural tiene lugar casi siempre en los neuroporos anterior y posterior, pero también es posible en otras localizaciones. En esta afección la médula espinal o el cerebro en el área afectada están extendidos y abiertos, y la pared del canal central o el sistema ventricular constituye su superficie externa. Varios defectos de cierre pueden diagnosticarse mediante la detección de niveles elevados de alfafetoproteína en el líquido amniótico o mediante ecografía. Los defectos de cierre de la médula espinal, raquisquisis, y los defectos de cierre del cerebro se llaman craneosqui-sis. Ésta última es incompatible con la vida. La raquisquisis (figuras 10-39 y 10-40 A) se asocia con una amplia variedad de problemas graves, entre los que se incluyen infección crónica, déficit motores y sensitivos y trastornos de la función vesical. Estos defectos suelen acompañar a la anencefalia (figura 7-4), en la cual hay una deficiencia casi total de estructuras craneales.

OTROS DEFECTOS DE CIERRE

Un defecto en la formación de las estructuras óseas que cubren ya sea la médula espinal o el cerebro puede tener como resultado un amplio espectro de anomalías estructurales. En la columna vertebral el defecto más sencillo se llama espina bífida oculta (figura 10-40 B), en la cual la médula espinal y las meninges ocupan su lugar, pero la cubierta ósea

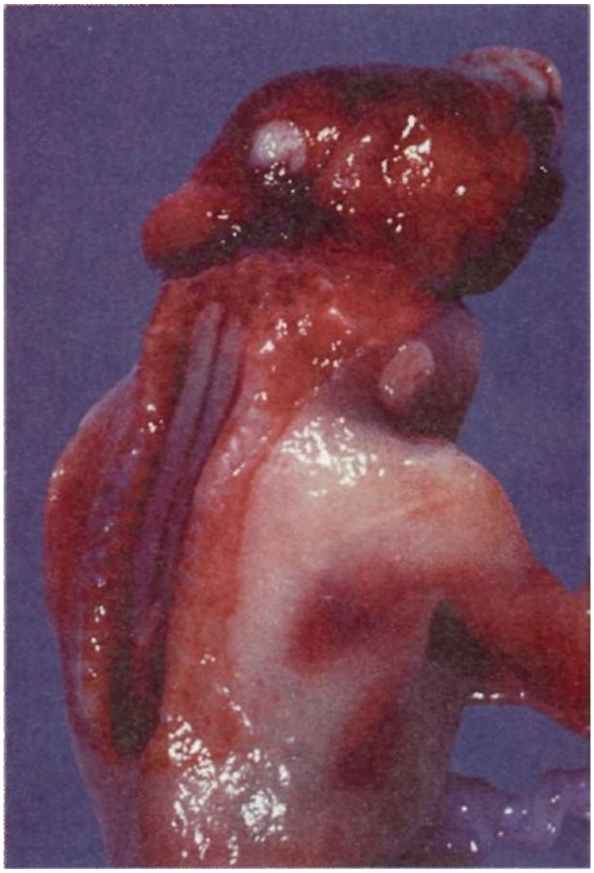


Figura 10-39 Feto con un caso grave de raquisquisis. El cerebro no está cubierto por huesos craneales, y la médula espinal, que aparece en un tono más claro, está totalmente al descubierto (cortesía de M. Barr, Ann Arbor, Michigan).

Continúa

CORRELACIÓN CLÍNICA 10-1

Malformaciones congénitas del sistema nervioso *(continuación)*

(arco neural) de una o más vértebras está incompleta. En ocasiones el defecto pasa desapercibido durante muchos años. Los arcos neurales vertebrales son inducidos por la placa del techo del tubo neural, con la mediación del Msx-2. De este modo, es probable que la espina bífida oculta provenga de un defecto local en la inducción. El lugar del defecto en los arcos neurales de las vértebras suele estar indicado por un mechón de pelo. Esta formación localizada de pelo puede provenir de la exposición de la piel en desarrollo a otras influencias inductivas del tubo neural o de sus cubiertas. Normalmente los arcos actúan como una barrera contra esas influencias.

La siguiente categoría más grave de defectos es el meningocele, en el cual puede faltar la duramadre en el área del defecto y la aracnoides sobresale de forma evidente por debajo de la piel (figura 10-40 C). No obstante, la médula espinal ocupa su lugar y los síntomas neurológicos suelen ser menores. La afección más grave es el mielomeningocele, en el cual la médula espinal sobresale o está completamente herniada dentro de un abultado espacio subaracnoídeo (figuras 10-40 D y 10-41). A causa de los problemas asociados con el desplazamiento de las raíces nerviosas, esta afección suele asociarse con trastornos neurológicos.

Un espectro similar de anomalías se asocia con los defectos craneales (figuras 10-42 y 10-43). El meningocele suele asociarse con un defecto pequeño en el cráneo, en tanto que el tejido cerebral solo (meningoencefalocele) o tejido cerebral que contiene parte del sistema ventricular (meningohi-droencefalocele) puede sobresalir a través de un orificio más grande en el cráneo. Dependiendo de la naturaleza del tejido afectado, estas malformaciones pueden asociarse con déficit neurológicos. Las circunstancias mecánicas también pueden llevar a hidrocefalia secundaria en algunos casos.

La microcefalia es una afección poco común que se caracteriza por el subdesarrollo tanto del cerebro como de la calota craneal (figura 8-9). Aunque puede provenir del cierre prematuro de las suturas del cráneo, en la mayoría de los casos su etiología no está clara.

Muchos de los defectos funcionales del sistema nervioso se han caracterizado de forma bastante deficiente, y su etio-

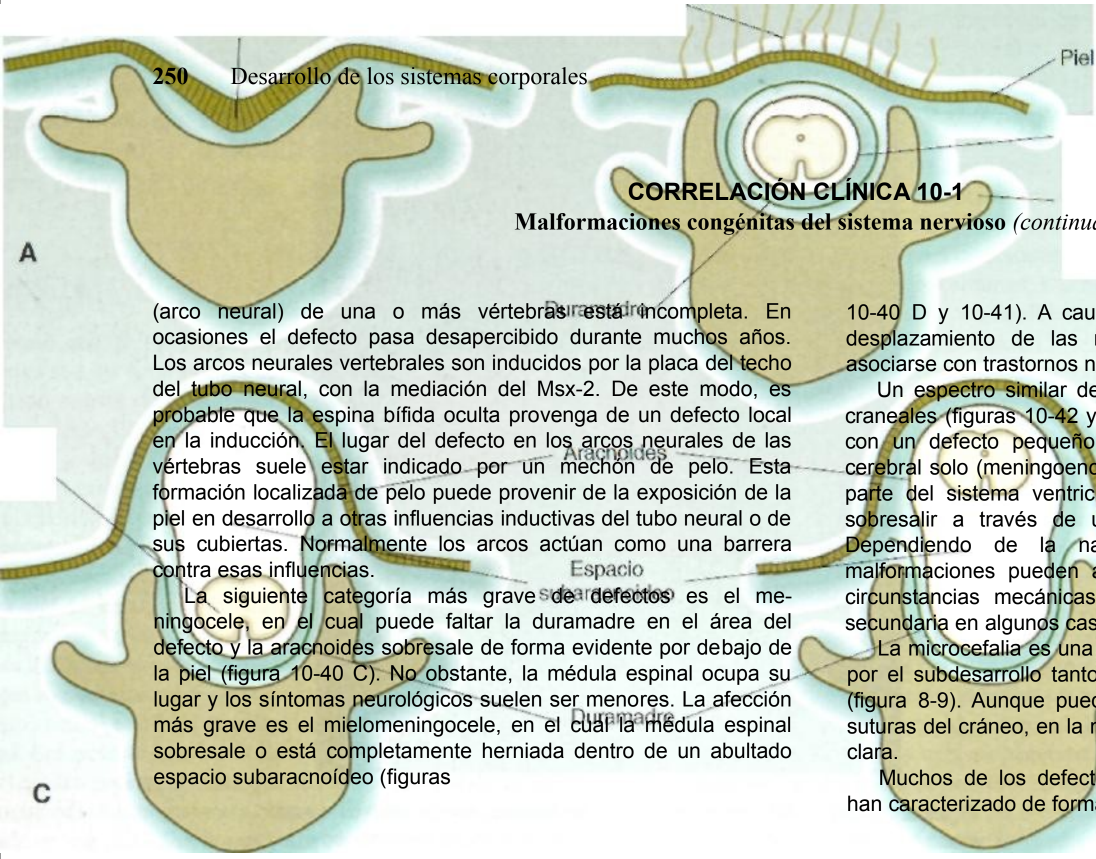


Figura 10-40 Variedades de defectos del cierre de la médula espinal y la columna vertebral. A. Raquisquisis, espina bífida oculta, con pelo que crece por encima del defecto, C. meningocele, D. mielomeningocele.

CORRELACIÓN CLÍNICA 10-1

Malformaciones congénitas del sistema nervioso (*continuación*)

logia no es clara. Los estudios realizados en ratones con defectos del movimiento o del comportamiento con base genética y causados por anomalías de la migración celular o de la histogénesis en ciertas regiones del cerebro, sugieren la posibilidad de que exista un espectro similar en los defectos de los seres humanos. Un buen ejemplo de ello es la lisencefalia, una afección en la cual la superficie del cerebro es lisa, en vez de tener las circunvoluciones y los surcos que caracterizan a la corteza normal. La circunstancia subyacente en este defecto macroscópico es una anomalía en el establecimiento de las capas de las neuronas corticales de una forma que recuerda la patología que se observa en el ratón *reeler* (págs. 232 y 233). El retraso mental es común y puede atribuirse a muchas causas, tanto genéticas como ambientales. El momento en que se produce la lesión en el cerebro puede ser más tardio, durante la vida fetal.

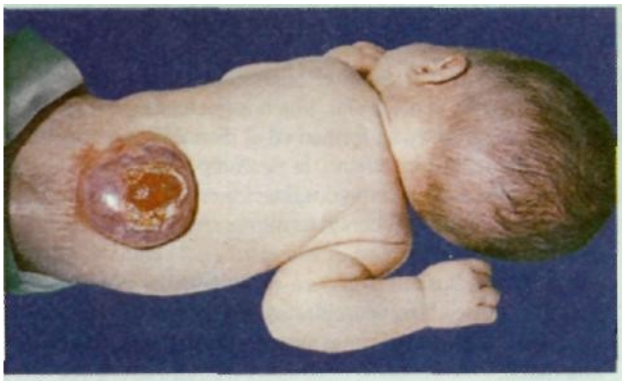


Figura 10-41 Bebé con mielomeningocele e hidrocefalia secundaria (cortesía de M. Barr, Ann Arbor, Michigan).

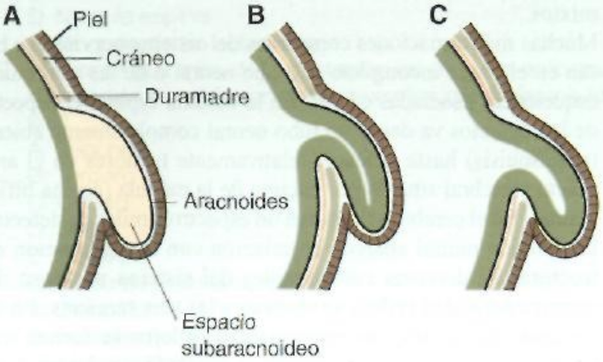


Figura 10-42 Herniaciones de la región craneal. A. Meningocele, B. meningoencefalocele, C. meningohidroencefalocele.

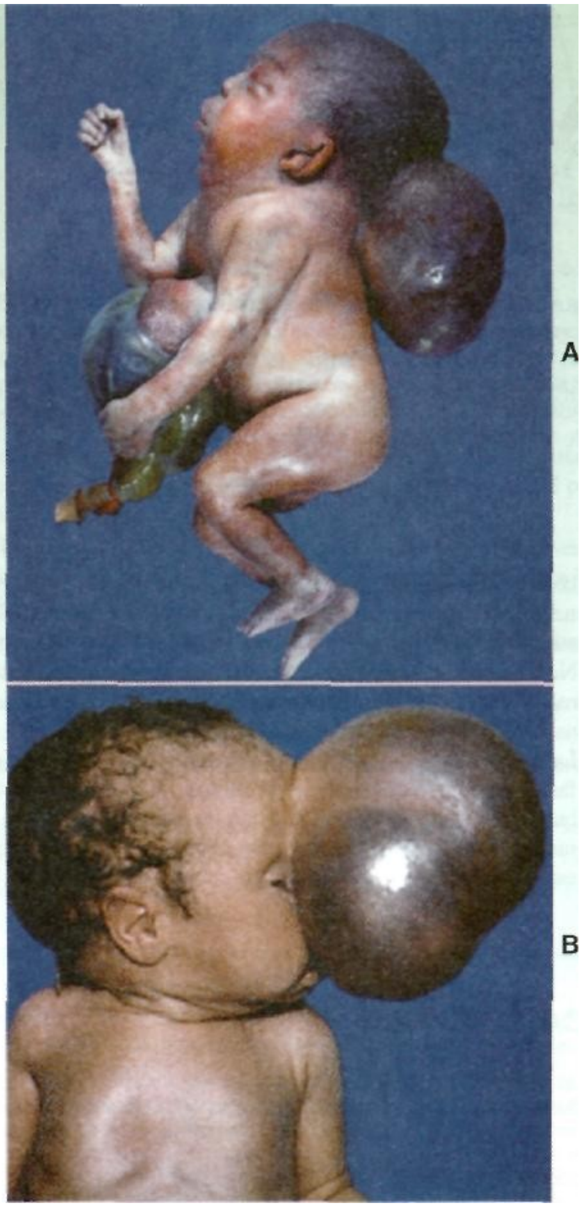


Figura 10-43 Fetos con meningocele occipital (A) y encefalocele frontal (B) (cortesía de M. Barr, Ann Arbor, Michigan).

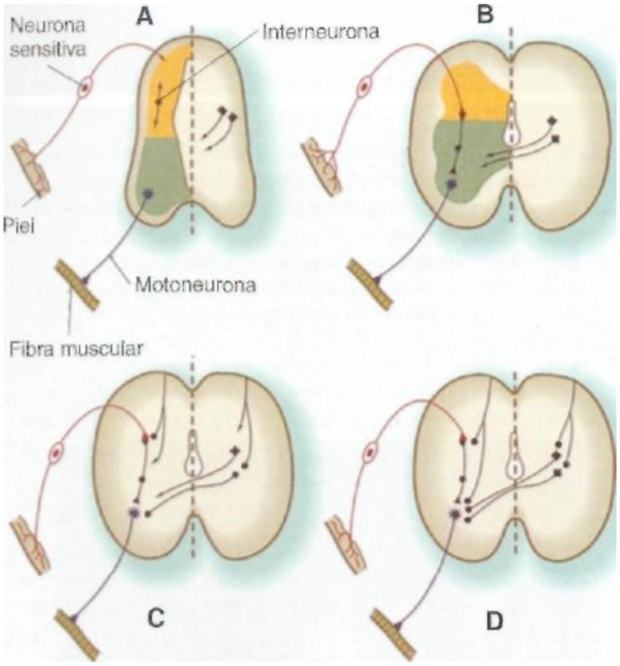


Figura 10-44 Etapas del desarrollo de los circuitos neurales. A. Etapa presináptica, B. cierre del primer circuito reflejo, C. conexiones con fibras longitudinales y laterales, D. terminación del establecimiento de circuitos y mielinización (basado en Bodian D. En Quartan GC, Melnechuk T, Adelman G, eds.: *The neurosciences: second study program.* Nueva York, 1970. Rockefeller University Press, págs. 129-140).

componentes posganglionares, cuyo origen está en la cresta neural. De manera característica, las neuronas simpáticas son adrenérgicas y las neuronas parasimpáticas son colinérgicas. No obstante, la elección normal del neurotransmisor puede ser modificada por factores ambientales de manera que una neurona simpática, por ejemplo, puede segregar acetilcolina. ■ La médula espinal sirve como un camino para el paso de los fascículos constituidos por las prolongaciones nerviosas y también como un centro de integración de los reflejos locales. Durante el período fetal, el crecimiento en longitud de la medula espinal se queda atrás del de la columna vertebral, lo que hace que las raíces nerviosas se estiren y que la zona caudal de la médula recuerde la forma de la cola de caballo.

CASO CLÍNICO

Un bebé nace con una raquisquisis en la columna lumbar. Durante las semanas siguientes la cabeza del niño también comienza a crecer. Los estudios radiológicos muestran que el sistema ventricular del bebé está muy dilatado y que las paredes del cerebro se han adelgazado. Suponiendo que el bebé sobrevive,

¿Cuáles serán algunos de los problemas clínicos con que se enfrentará más adelante en su vida?

- En el interior del cerebro, la organización del mielencéfalo conserva una similitud con la de la médula espinal con respecto a los fascículos que lo atraviesan, pero los centros que controlan la respiración y la frecuencia cardíaca también se forman en este lugar. El metencéfalo contiene dos partes: la protuberancia (o puente, cuya función principal es la de ser una vía de paso) y el cerebelo (encargado de integrar y coordinar muchos movimientos y reflejos sensitivos). En el cerebelo la sustancia gris se forma en el exterior. La parte ventral del mesencéfalo es la región a través de la cual pasan los principales fascículos que conectan los centros de la corteza cerebral con lugares específicos de la médula espinal. La parte dorsal del mesencéfalo muestra el desarrollo de los colículos superiores e inferiores, que participan en la integración de estímulos visuales y auditivos, respectivamente.
- Tanto el diencéfalo como el telencéfalo representan regiones modificadas de la placa alar. Muchos núcleos y centros de integración importantes se forman en el diencéfalo; entre ellos están el tálamo, el hipotálamo, la neurohipófisis y la pineal. Los ojos también surgen como evaginaciones del diencéfalo. En los seres humanos el telencéfalo termina superando en crecimiento a otras partes del cerebro. A semejanza del cerebelo, está organizado con la sustancia gris en capas situadas por fuera de la sustancia blanca. Los neuroblastos migran a través de la sustancia blanca hasta estas capas usando como guías células de la glía radial.
- En el sistema nervioso central, el canal central se expande para dar lugar a una serie de cuatro ventrículos en el encéfalo. Los plexos vasculares especializados producen el líquido cefalorraquídeo, que circula por todo el sistema nervioso central. Alrededor del encéfalo y la médula espinal dos capas de mesénquima forman las meninges.
- Los pares craneales están organizados siguiendo el mismo plan maestro de los nervios raquídeos, pero han perdido su patrón segmentario regular y se han especializado en gran medida. Algunos son motores puros, otros son sensitivos puros y otros son mixtos.
- Muchas malformaciones congénitas del sistema nervioso se basan en el cierre incompleto del tubo neural o de las estructuras esqueléticas asociadas con él. En la médula espinal el espectro de los defectos va desde un tubo neural completamente abierto (raquisquisis) hasta defectos relativamente menores en el arco neural vertebral situado por encima de la médula (espina bífida oculta). En el cerebro se observa un espectro similar de defectos.
- La función neural aparece en relación con la maduración estructural de diversos componentes del sistema nervioso. La primera actividad refleja se observa a las seis semanas. En las semanas siguientes, los movimientos reflejos se tornan más complejos y aparecen movimientos espontáneos. La madurez funcional final coincide con la mielinización de los fascículos y viene a estar completa muchos años después del nacimiento.

PREGUNTAS DE REPASO

1. ¿Qué molécula producida por la notocorda es fundamental para la inducción de la placa del suelo del tubo neural?

A. Hoxa-5
B. Ácido retinoico
C. Pax-3
D. Msx-1
E. *Sonic hedgehog*

2. Los cuerpos celulares de las motoneuronas de los nervios raquídeos tienen su origen en:
   A. Placa basal
   B. Zona marginal
   C. Placa del suelo
   D. Placa del techo
   E. Placa alar
3. Un joven paciente que tiene un mechón de pelo en la región lumbar de la columna vertebral se somete a una cirugía para la corrección de un defecto congénito en esa región. Durante la cirugía, se encontró que la duramadre y la aracnoides que cubren la médula espinal estaban íntegras pero que faltaban los arcos neurales de varias vértebras. ¿Cuál es el diagnóstico de este paciente?
   A. Meningocele
   B. Meningomlelocele
   C. Encefalócele
   D. Espina bífida oculta
   E. Raquisquisis
4. Los conos de crecimiento se adhieren con firmeza a un sustrato que contiene:
   A. Acetilcolina
   B. Laminina
   C. Epinefrina
   D. Norepinefrina
   E. *Sonic hedgehog*
5. El defecto completo de cierre del tubo neural en la región de la médula espinal se llama:
   A. Espina bífida oculta
   B. Meningocele
   C. Craneosquisis
   D. Raquisquisis
   E. Mielomeningocele
6. Los rombómeros son divisiones segmentarias del:
   A. Prosencéfalo
   B. Mesencéfalo
   C. Rombencéfalo
   D. Médula espinal
   E. Ninguna de las anteriores
7. ¿Durante qué mes de la gestación las mujeres embarazadas suelen percibir por primera vez los movimientos fetales?
   A. Segundo
   B. Tercero
   C. Cuarto
   D. Sexto
   E. Octavo
8. La bolsa de Rathke surge de:
   A. Diencéfalo
   B. Ectodermo del estomodeo
   C. Mesencéfalo
   D. Endodermo faríngeo
   E. Infundíbulo
9. En los primeros días después del nacimiento, un bebé no expulsa materia fecal y el abdomen comienza a distenderse. El orificio anal es permeable. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?
10. ¿Cuál es la posible morfología de la médula espinal y los nervios branquiales de un bebé que nace con ausencia congénita de un brazo (amelia)?

REFERENCIAS

Bally-Cuif L, Wassef M: Determination events in the nervous system of the vertébrate embryo, *Curr Opin Genet Dev* 5:450-458, 1995.

Black IB: Stages of neurotransmitter development of autonomic neu-rons, *Science* 215:1198-1204, 1982.

Bodian D: A model of synaptic and behavioral ontogeny. En Quartan GC, Melnechuk T, Adelman G, eds.: *The neurosciences second study program,* Nueva York, 1970, Rockefeller University, págs 129-140.

Breedlovc SM: Sexual dimorphism in the vertébrate central nervous system, *J Neurosa* 12:4133-4142, 1992.

Brown MC, Hopkins WG, Keynes RJ: *Essentials of neural development,* Cambridge, Inglaterra, 1991, Cambridge University Press.

Bunge R, Johnson M, Ross CD: Nature and nurture in development of the autonomic neuron, *Science* 199:1409-1416, 1978.

Cameron RS, Rakic P: Glial cell lineage in the cerebral cortex: a re-view and synthesis, *Glia* 4:124-137, 1991.

Colello RJ, Pott U Signáis that initiatc myelination in the devcloping mammalian nervous system, *Mol Neurobiol* 75:83- 100, 1997.

Copp AJ *et* í//.:Thc embryonic development of mammalian neural tube defeets, *Prog Neurobiol* 33:363-401, 1990.

Crossley PH, Martínez S, Martin GR: Midbrain development induced by FGF8 in the chick embryo, *Nature* 380:66-68, 1996.

Dcutsch U, Gruss P: Murine paired domain proteins as regulatory fac-tors of embryonic development, *Semin Dev Biol* 2:413-424, 1991.

Dubois PM, El Amraoui A: Embryology of the pituitary gland, *Trenas Endocrinol Metab* 6:1 -7, 1995.

Echelard Y *et al:* Sonic hedgehog, a member of a family of putative signaling molecules, is implicated in the regulation of CNS pola-rity, *Cell* 75:1417-1430, 1993.

Erickson J *etal:* Sonic hedgehog induces the differentiation of ventral forebrain neurons a common signal for ventral patterning within the neural tube, *Cell* 81:747-756, 1995.

Ferrer I *et al:* Cell dcath and rcmoval in the cerebral cortex during development, *Prog Neurobiol* 39:1-43, 1992.

Gassmann M, Lemke G: Neuregulins and ncuregulin receptors in neural development, *Curr Biol* 7:87-92, 1997.

Gershon M Genes and lineages in the formation of the cnteric nervous system, *Curr Opin Neurobiol* 7:101-109, 1997.

1 lajihosseini M, Tham TN, Dubois-Dalcq M: Origin of oligodendrocy-tes within the human spinal cord, *J Neurosci* 16:7981-7994, 1996.

Hookcr D: *The prenatal origin of behavior,* Lawrencc, Kan, 1952, University of Kansas Press.

Joyner AL: Engrailcd, Wnt and Pax genes regúlate midbrain-hindbrain development, *Trenas Genet* 12:15-20, 1996.

Kageyama R, Nakanishi S Helix-loop-helix factors in growth and differentiation of the vertébrate nervous system, *Curr Opin Genet Dev* 7:659-665, 1997.

Keynes R, Cook GMW: Axon guidance molecules, *Cell* 83:161-169, 1995.

Keynes RJ *et al:* Spinal nerve segmentation in higher vertebrates axon guidance by repulsión and attraction, *Semin Neurosci* 8:339-345, 1996.

Landmesser LT, ed.: *The assembly of the nervous system,* Nueva York, 1989, Liss.

Landmcsser LT: Growth cone guidance in the avian limb a search for cellular and molecular mechanisms. En Letourneau PC, Kater SB, Macagno ER, eds: *The nerve growth cone,* Nueva York, 1992, Ra-ven, págs. 373-385.

Le Douarin NM, Cátala M, Batini C: Embryonic neural chimeras in the study of vertébrate brain and hcad dcvclopmcnt, *¡nt Rev Cytol* 175:241-309, 1997.

Lumsdcn A, Graham A: A forward role for hedgehog, *Curr Biol* 5: 1347-1350, 1995.

Lumsden A, Keynes R: Segmental pattcrns of ncuronal development in the chick hindbrain, *Nature* 337:424-428, 1989.

Lumsden A, Krumlauf R: Patterning the vertébrate neuraxis, *Science* 274:1109-1115, 1996.

Millet S *et al:* The caudal limit of OTX2 gene expression as a marker of the midbrain/hindbrain boundary: a study using in situ hybridi-zation and chick/quail homotopic grafts, *Development* 122:3785-3797, 1996.

Moore K. *The developing buman,* 4a. ed., Filadelfia, 1988, WB Saun-ders.

Mullcr F, O'Rahilly RO: The timing and sequence of appearance of neuromeres and their derivatives in staged human embryos, *Acta Anal* 158 83-99, 1997.

Norman MG: Malformations of the brain, *J Neuropalh Exp Neurol* 55:133-143, 1996.

Oppenheim RW: Cell death during development of the nervous sys-tem, *Annu Rev Neurosa* 14 453-501, 1991.

O'Rahilly R, Gardner E: The timing and sequence of events in the development of the human nervous system during the embryonic pe-riod proper, *ZAnat Entwckl-Gesch* 134:1-12, 1974.

Orentas DM, Miller RH: The origin of spinal cord oligodendrocytes is dependent on local influences from the notochord, *Dev Biol* 177: 43-54, 1996.

ParksJS, Adess ME, Brown MR: Genes regulating hypothalamic and pituitary development, *Acta Paediatr Suppl* 423 28-32, 1997.

Purves D, Lichtman JW: *Principies of neural development,* Sunder-land, Mass, 1985, Sinauer Associates.

Rakic P Radial versus tangential migration of ncuronal clones in the developing cerebral cortex, *Proc Nati Acad Sci USA* 92:11323-11327,1995.

Rakic P: Specification of cerebral cortical áreas, *Science* 241:170-176,1988.

Rao MS, Landis SC, Patterson PH: The cholinergic neuronal differentiation factor from heart cell conditioned médium is different from the cholinergic factors in sciatic nerve and spinal cord, *Dev Biol* 139:65-74, 1990.

Redies C: Cadherin expression in the developing vertébrate CNS from
neuromeres to brain nuclei and neural circuits, *Exp Cell Res*
220:243-256, 1995. Robinson SR, Smothcrman WP: Fundamental motor
patterns of the
mammalian fetus, *J Neumbiol* 23:1574-1600. 1992. Rothman TP *et al.:*
The effect of back-transplants of the embryonic gut
wall on growth of the neural tube, *Dev Biol* 124:331-346, 1987.
Rubenstein JLR *et al.:* The embryonic vertébrate forebrain: the prosomeric model, *Science* 266:578-580, 1994. Sadler T: *Langman's medical*
embryology, 6a. ed., 1990, Williams &
Wilkins. Seitanidou T *et al:* Krox-20 is a key regulator of rhombomere specific gene expression in the developing hindbrain, *Mech* Dev
65:31-42, 1997. Serafini T *et al:* Netrin-1 is required for commissural
axon guidance
in the developing nervous system, *Cell* 87:1001-1014, 1996. Sheng HZ
et al: Multistep control of pituitary organogénesis, *Science*
278:1809-1812, 1997. Sheng HZ *et al:* Specification of pituitary cell
lineages by the L1M
homeobox gene *Lhx3, Science* 272:1004- 1007, 1996. Shimamura K,
Rubenstein JLR Inductive interactions direct early regionalization of the mouse forebrain, *Development* 124:2709-2718,
1997.

Smith J: Ontogeny of the autonomic nervous system. En Gootman PM, ed.: *Developmental neurobiology of the autonomic nervous system,* Clifton, NJ, 1986, Humana, págs. 1-28.

Tanabe Y, Jessell TM:Diversity and pattern in the developing spinal cord, *Science* 274:1115-1123, 1996.

Tarozzo G, Peretto P, Fasolo A Cell migration from the olfactory pla-code and the ontogeny of the neuroendocrinc compartments, *Zool Sci* 12:367-383, 1995.

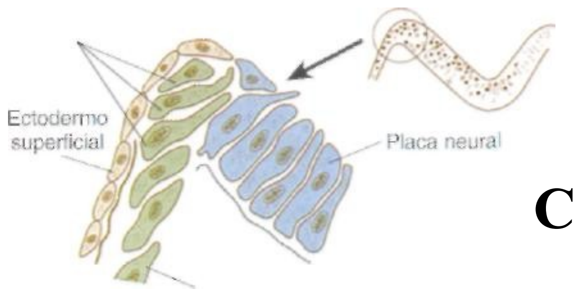
Tessier-Lavigne M, Goodman CS:The molecular biology of axon guidance, *Science* 274:1123-1133, 1996.

Theil T *et al:* Segmental expression of the EpphA4 (Sek-1) receptor tyrosinc kinase in the hindbrain is under direct transcriptional control of Krox-20, *Development* 125:443-452, 1998.

Tosney KW: Cells and cell-interactions that guide motor axons in the developing chick embryo, *Bioessays* 13:17-23, 1991.

Vettivel S: Vertebral level of the termination of the spinal cord in human fetuses, *JAnat* 179:149-161, 1991.

Zorick TS, Lemke G: Schwann cell differentiation, *Curr Opin Cell Biol* 8:870-876, 1996.



11

CRESTA NEURAL

Aunque se sabe de su existencia desde hace más de un siglo, la cresta neural sólo se convirtió en uno de los componentes más estudiados del embrión de los vertebrados cuando se desarrollaron métodos adecuados para marcar sus células -primero con marcadores isotópicos y después con marcadores biológicos estables, anticuerpos monoclonales, marcadores intracelulares y marcadores genéticos-. La mayoría de los estudios sobre la cresta neural se han realizado en embriones de aves debido a su fácil acceso y a la disponibilidad de marcadores específicos. Las investigaciones en embriones de mamíferos sugieren que, excepto por ciertos detalles estructurales relativamente menores, la información obtenida en las aves puede aplicarse en forma directa a los embriones de mamíferos. Las malformaciones congénitas de la cresta neural se presentan en la correlación clínica 11-1 que aparece al final de este capítulo.

ORÍGENES DE LA CRESTA NEURAL

La cresta neural se origina en las células localizadas a lo largo de los bordes laterales de la placa neural. Las células de la cresta neural se determinan como resultado de una acción inductiva efectuada por el ectodermo no neural (posiblemente mediada por la proteína 4 morfogenética ósea [BMP-4] y la BMP-7) sobre las células laterales de la placa neural. Las células inducidas de la cresta neural expresan el gen *slug,* un factor de transcripción de la familia de dedo de cinc, que caracteriza a las células que se desprenden de la capa epitelial embrionaria y que a continuación migran como células mesenquimatosas*.

Las células de la cresta neural se desprenden de la placa neural o del tubo neural después de modificar su forma y sus propiedades originales de células neuroepitcliales y adoptar las de las células mesenquimatosas. En la región cefálica, las células iniciales de la cresta neural emiten prolongaciones que penetran en la lámina basal que subyace al neuroepitelio mucho antes de que se cierre el tubo neural (figura 11-1). Después de que la lámina basal se disocie un poco más, las células de la cresta neural, que ya han adoptado una morfología mesenquimatosa, atraviesan los restos de la lámina basal y empiezan una gran cantidad de migraciones.

Otro cambio importante durante la transformación de las células de la cresta neural de epiteliales a mesenquimatosas es la pérdida de la adhesividad entre las células. Este fenómeno se acompaña de la pérdida de las moléculas de adhesión celular (CAM), características del tubo neural (por ejemplo, N-CAM y N-cadherina), por las células de la cresta neural durante su fase migratoria. Después de que estas células han terminado su migración y se han diferenciado ciertas estructuras (como los ganglios espinales), las CAM por lo general vuelven a expresarse.

En el tronco, las células de la cresta neural sólo abandonan el neuroepitelio después de que se ha formado el tubo neural. Sin embargo, no tienen que atravesar la lámina basal porque la parte dorsal del tubo neural carece de esta estruc-

Precursores de la
cresta neural

-Cresta neural

Figura 11-1 Migración inicial de las células de la cresta neural del borde lateral de la placa neural.

---

*El *slug* también es expresado durante la gastrulación por células del epiblasto después de que han entrado en las paredes de la estría primitiva y están a punto de dejarlo como células mesenquimatosas del mesodermo.

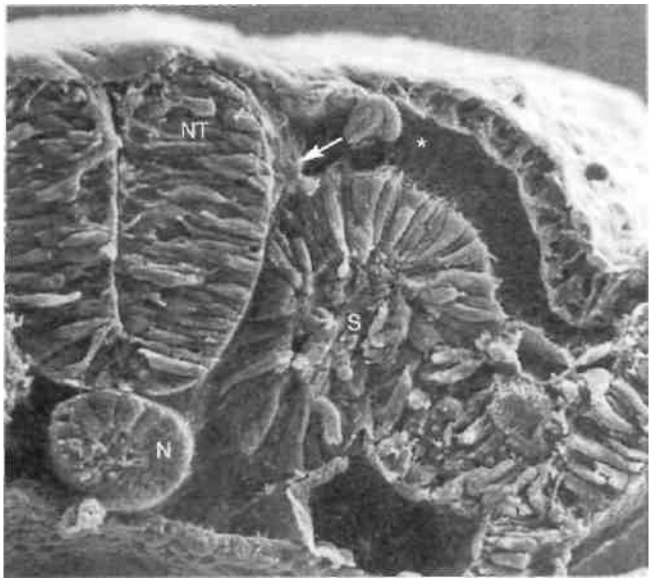


Figura 11-2 Microfotografía electrónica de barrido de un embrión de pollo en que se muestra la migración inicial de las células de la cresta neural *(flecha)* desde el tubo neural (77v). La vía subectodérmica de la migración de las células de la cresta neural (*) está relativamente desprovista de células pero tiene una fina malla de moléculas de matriz extracelular. *N:* notocorda, S: somita (cortesía de K. Tosney, Ann Arbor, Michigan).

tura hasta después de la migración de las células de la cresta neural.

MIGRACIONES DE LA CRESTA NEURAL

Después de abandonar el neurocpitelio, las células de la cresta neural se encuentran en un ambiente relativamente desprovisto de células y rico en moléculas de la matriz extracelular (figura 11-2). En este ambiente realizan grandes migraciones por varias vías bien definidas; estas migraciones están determinadas tanto por las propiedades intrínsecas de las células de la cresta neural como por las características del ambiente extracelular en el cual están las células en migración.

Debido a la falta de marcadores apropiados, todavía no se han definido bien los mapas de las vías migratorias de las células de la cresta neural en los mamíferos. Sin embargo, la información disponible sugiere que podrían ser similares a las del pollo. La disponibilidad de marcadores celulares estables y anticuerpos monoclonales ha convertido a los embriones quimera pollo/codorniz en la base de los estudios de las investigaciones sobre las migraciones y de la diferenciación de las células de la cresta neural.

Sólo pueden hacerse consideraciones generales sobre los controles específicos que dominan las migraciones de las células de la cresta neural. Los factores permisivos son los sustratos que contienen fibronectina, laminina y colágeno de tipo IV (figural 1-3). La fijación de estas moléculas del sustrato y la migración a través de ellas está mediada por la familia de las proteínas de fijación llamadas **integrinas.** Las láminas básales estructuradas (por ejemplo, las del ectodermo superficial y las del tubo neural ventral) actúan como barreras que guían a las células de la cresta neural a lo largo de sus superficies. Otras moléculas de la matriz extracelular, en especial los **proteoglicanos ricos en condroitín sulfato,** no son buenos sustratos para la migración de las células de la cresta neural; se ven muy pocas de ellas en las áreas cuya concentración de condroitín sulfato es alta, (por ejemplo, en el esclerotoma de los somitas). La distribución de las células migratorias de la cresta neural en los somitas ilustra bien este principio. Las células de la cresta neural sólo entran en la parte anterior de los somitas, donde muchas de ellas se detienen para formar los ganglios sensitivos; no penetran en las regiones posteriores de las somitas, ya que tienen altas concentraciones de condroitín sulfato. Las células de la cresta neural del tronco y la cabeza siguen diferentes vías migratorias.

DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS DE LA CRESTA NEURAL

Las células de la cresta neural acaban por diferenciarse en una gran variedad de estructuras adultas (tabla 11-1); uno de los principales interrogantes en la biología de la cresta neural es qué controla tal diferenciación. A este respecto, se han propuesto dos hipótesis; según una de ellas, todas las células de la cresta neural son iguales en cuanto a su potencial de desarrollo, y su diferenciación final depende por completo del ambiente por el cual migran y en el cual terminan estableciéndose. La otra hipótesis sugiere que antes de migrar las células de la cresta neural ya están programadas para alcanzar los distintos destinos de su ulterior desarrollo y que algunas células progenituras son favorecidas en tanto que a otras se les inhibe de su ulterior desarrollo durante la migración. Las investigaciones más recientes indican que la respuesta real puede encontrarse en algún punto entre las dos posiciones.

Cada vez hay más evidencias que muestran una correlación entre el momento de inicio de la migración de las células de la cresta neural del tubo neural y su desarrollo potencial. Por ejemplo, las células que primero comienzan a migrar tienen el potencial de diferenciarse en muchos tipos diversos de células. En cambio, las que comienzan su migración más tarde sólo pueden dar lugar a derivados característicos de localizaciones más dorsales (por ejemplo, los ganglios espinales) pero no neuronas simpáticas ni células de la médula suprarrenal. Las últimas en salir del tubo neural están restringidas a la vía más dorsal de migración y sólo pueden formar células pigmentarias.

Varios experimentos han mostrado que los destinos de las células de la cresta neural no están vinculados de forma irreversible a una sola vía. Un tipo de experimentos es el trasplante de células de la cresta neural de una parte del cuerpo

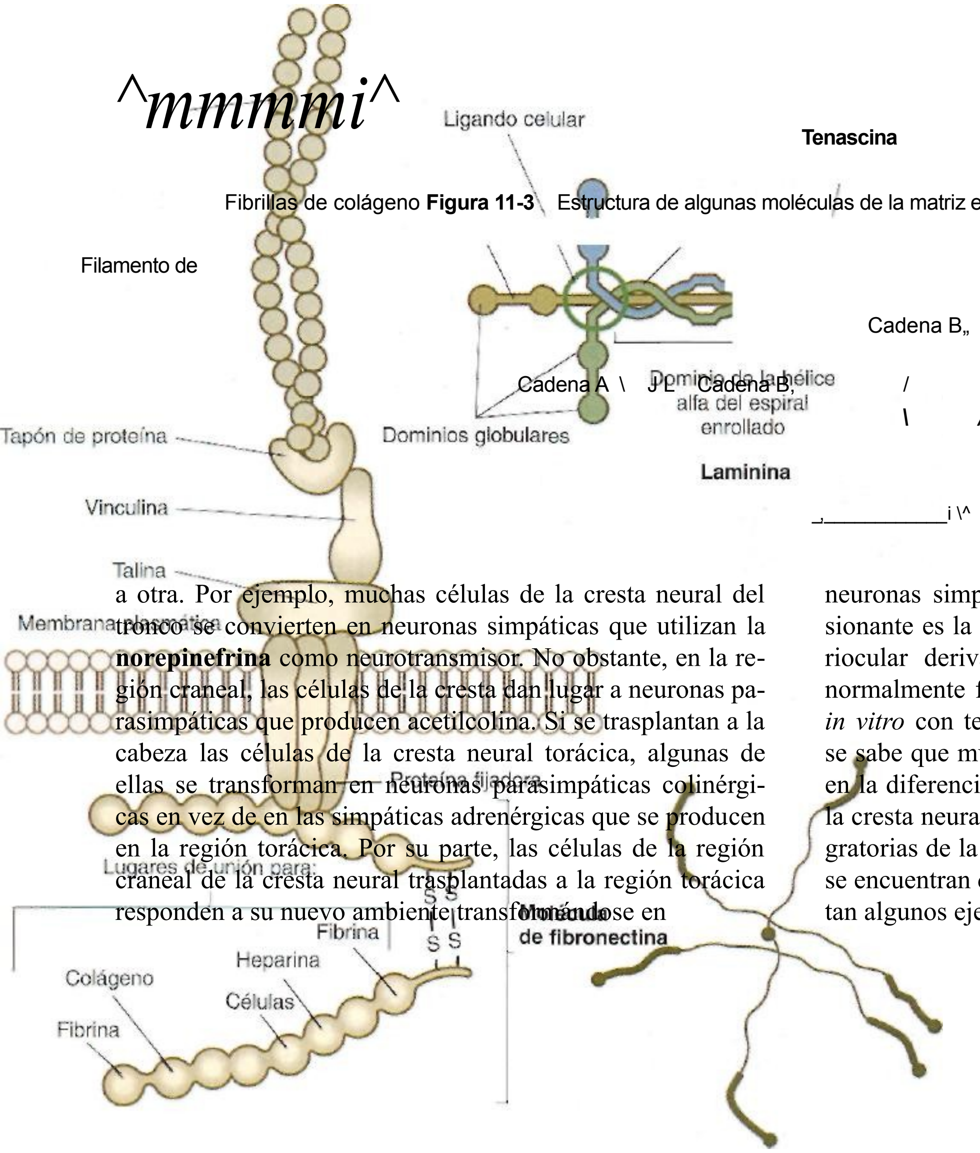

^mmmmi^
Ligando celular
Tenascina
Fibrillas de colágeno
Filamento de
Cadena B„
Cadena A
Cadena B,
/COOH
Dominio de la hélice alfa del espiral enrollado
Dominios globulares
Tapón de proteína
Laminina
Vinculina
COOH
Talina
Membrana plasmática
Proteína fijadora
Lugares de unión para:
Fibrina
Heparina
Colágeno
Células
Fibrina
S S
S S
Monómero de fibronectina

Figura 11-3 Estructura de algunas moléculas de la matriz extracelular.

a otra. Por ejemplo, muchas células de la cresta neural del tronco se convierten en neuronas simpáticas que utilizan la **norepinefrina** como neurotransmisor. No obstante, en la región craneal, las células de la cresta dan lugar a neuronas parasimpáticas que producen acetilcolina. Si se trasplantan a la cabeza las células de la cresta neural torácica, algunas de ellas se transforman en neuronas parasimpáticas colinérgicas en vez de en las simpáticas adrenérgicas que se producen en la región torácica. Por su parte, las células de la región craneal de la cresta neural trasplantadas a la región torácica responden a su nuevo ambiente transformándose en neuronas simpáticas adrenérgicas. Un ejemplo más impresionante es la conversión de las células del mesénquima periocular derivadas de la cresta ncural, que en las aves normalmente formarían cartílago, en neuronas si se asocian *in vitro* con tejido del intestino posterior embrionario. Hoy se sabe que muchas de las influencias regionales que actúan en la diferenciación de las poblaciones locales de células de la cresta neural se deben a interacciones entre las células migratorias de la cresta neural y los tejidos específicos con que se encuentran durante su trayecto. En la tabla 11-2 se presentan algunos ejemplos de interacciones tisulares que favore-

Tabla 11-1 Principales derivados de la cresta neural

	Cresta del tronco	Cresta craneal
Sistema nervioso		
Sistema nervioso sensitivo	Ganglios espinales	Ganglios del trigémino (V), el facial (Vil), el glosofarín-geo (ganglio superior) (IX) y el vago (ganglio yugular) (X)
Sistema nervioso autónomo	Ganglios de la cadena simpática, ganglios colaterales: celíaco y mesentérico Ganglios parasimpáticos: plexo pélvico, viscerales Células satélites de los ganglios sensitivos, células de Schwann de los nervios periféricos, células guales entéricas	Ganglios parasimpáticos: ciliar, etmoidal, esfenopalatino, submandibular, visceral Células satélites de los ganglios sensitivos, células de Schwann de los nervios periféricos, leptomeninges del prosencéfalo y parte del mesencéfalo
Células pigmentarias	Melanocitos	Melanocitos
Células endocrinas y paraendocrinas	Médula suprarrenal, células neurosecretoras del corazón y de los pulmones	Cuerpo carotídeo (células de tipo I), células parafoliculares (tiroides)
Células mesodérmicas	Ninguna	Bóveda craneal (escama y parte del frontal), nasal y
Esqueleto		orbital, cápsula ótica (parte), paladar y maxilar, esfenoides (pequeña contribución), trabéculas (parte), cartílagos viscerales, cartílago del oído externo (parte)
Tejido conectivo	Ninguna	Dermis y grasa cutánea; córnea (fibroblastos del es-troma y endotelio corneal); papilas dentales (odontoblastos); tejido conectivo del estroma glandular de: tiroides, paratiroides, timo, salivales, lacrimales; tracto de salida del corazón (región troncoconal); válvulas semilunares cardíacas; paredes de la aorta y arterias derivadas del cayado aórtico
Músculo	Ninguna	Músculos ciliares; músculo liso de la dermis, músculo liso vascular, elementos accesorios del músculo esquelético (?)

Tabla 11-2 Factores ambientales que favorecen la diferenciación de las células de la cresta neural

Derivados de la cresta neural	Estructura con la cual interactúan
Huesos de la bóveda craneal	Encéfalo
Huesos de la base del cráneo	Notocorda, encéfalo
Cartílagos de los arcos branquiales	Endodermo faríngeo
Cartílago de Meckel	Ectodermo craneal
Maxilar	Ectodermo maxilar
Mandíbula	Ectodermo mandibular
Paladar	Ectodermo palatino
Cápsula ótica	Vesícula ótica
Dentina	Ectodermo oral
Estroma glandular de: tiroides, paratiroides, timo, salivales	Epitelio local
Células cromafines de la médula suprarrenal	Glucocorticoides segregados por la corteza suprarrenal
Neuronas entéricas	Pared del intestino
Neuronas simpáticas	Médula espinal, notocorda, somitas
Neuronas sensitivas	Tejido diana periférico
Células pigmentarias	Matriz extracelular a lo largo de la vía migratoria

cen la diferenciación de derivados específicos de la cresta neural.

La plasticidad de la diferenciación de las células de la cresta neural puede demostrarse si se clonan en cultivo sólo células de la cresta neural. En el mismo medio y aparentemente bajo las mismas condiciones ambientales, la progenie de las células clonadas a menudo se diferencia en fenotipos neuronales y no neuronales (por ejemplo, células pigmentarias). Así mismo, si a las células individuales de la cresta neural *in vivo* se les inyecta un colorante, más del 50% de las que han recibido la inyección dan origen a una progenie de dos a cuatro fenotipos diferentes que contienen dicha sustancia. Si se cultivan *in vitro* células precursoras de la cresta neural que han sido clonadas en unas condiciones ambientales específicas, es posible comenzar a comprender los mecanismos que pueden determinar el fenotipo *in vivo.* Por ejemplo, en un experimento las células de la cresta neural de ratas que se cultivaron *in vitro* en condiciones estándar se transformaron en neuronas, pero cuando se les añadió **factor p de crecimiento glial** se diferenciaron en células de Schwann porque ese factor suprimió su tendencia a convertirse en neuronas. De igual manera, los factores de crecimiento BMP-2 y BMP-4 hacen que las células de la cresta neural en cultivo se conviertan en neuronas autonómicas, en tanto que la exposición de estas células al factor (3 de transformación del crecimiento hace que se diferencien en músculo liso.

No todos los tipos de transformaciones pueden producirse entre los posibles derivados de la cresta neural. Por ejemplo, las células de la cresta del tronco trasplantadas a la cabeza no pueden formar cartílago ni elementos esqueléticos, aunque esto sea lo normal para las células de la cresta

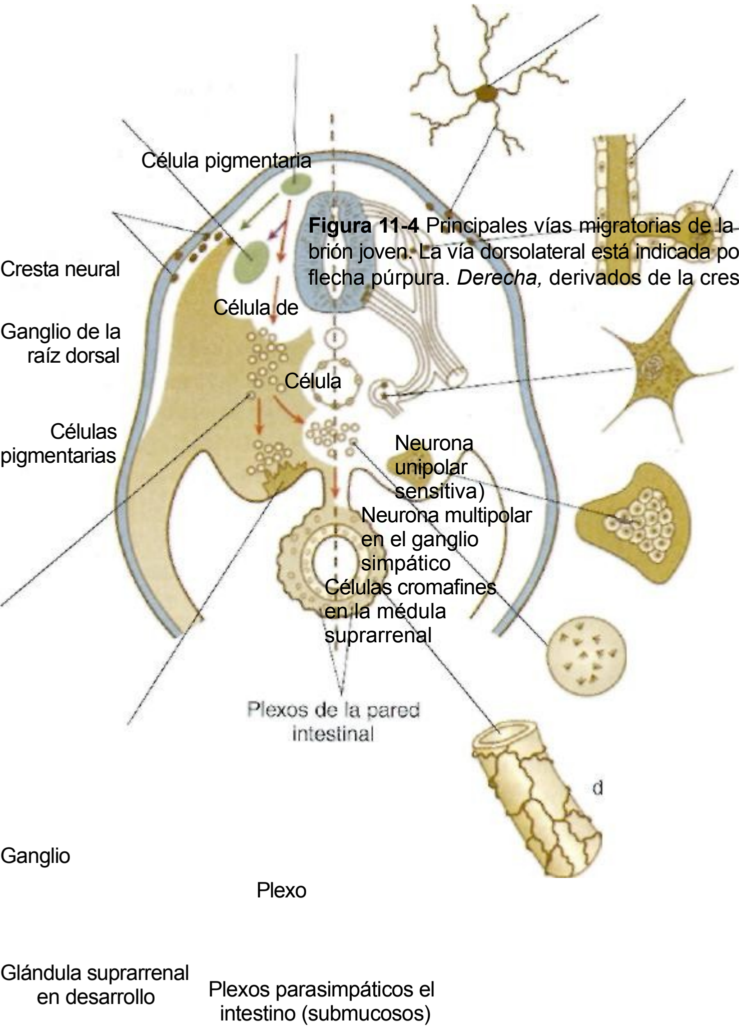

Célula pigmentaria
Cresta neural
Ganglio de la raíz dorsal
Células pigmentarias
Célula de
Célula
Neurona unipolar sensitiva)
Neurona multipolar en el ganglio simpático
Células cromafines en la médula suprarrenal
Plexos de la pared intestinal
d
Ganglio
Plexo
Glándula suprarrenal en desarrollo
Plexos parasimpáticos el intestino (submucosos)

Figura 11-4 Principales vías migratorias de la cresta neural y sus derivados en el tronco. *Izquierda,* vías en el embrión joven. La vía dorsolateral está indicada por la flecha verde, la ventral por la flecha roja y las ventrolaterales por la flecha púrpura. *Derecha,* derivados de la cresta neural del tronco.

neural craneal. La mayoría de los experimentos sugiere que las células primitivas de la cresta neural pueden segregarse en linajes intermedios que conservan la posibilidad de diferenciarse en varios pero no en todos, los tipos de fenotipos individuales. En el embrión de pollo, algunas células de la cresta neural son antigénicamente diferentes de otras incluso antes de haber dejado el tubo neural.

Algunas células de la cresta neural son bipotenciales y dependiendo de las señales que reciben de su ambiente local adquieren su diferenciación final. Una línea llamada **linaje simpatoadrenal** forma las células de la médula suprarrenal si se exponen a los glucocorticoides suprarrenales. En contraste, si antes se exponen al **factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF)** y después al **factor de crecimiento de los nervios,** las mismas células se convierten en neuronas simpáticas. Así mismo, las células cardíacas cultivadas segregan una proteína que convierte las neuronas simpáticas posmitóticas de fenotipo adrenérgico (cuyo neurotransmisor es la norepinefrina) en neuronas de fenotipo colinérgico (cuyo neurotransmisor es acetilcolina), como se ve en la figura 10-20. Durante el desarrollo normal, las neuronas simpáticas que inervan las glándulas sudoríparas son catecolaminérgicas hasta que sus axones establecen contacto efectivo con la glándula; en ese momento se vuelven colinérgicas. Con tan amplia diversidad de derivados de la cresta neural, es probable que durante el desarrollo se descubran otros cambios de un tipo funcional de células en otro.

CRESTA NEURAL DEL TRONCO

La cresta neural del tronco se extiende desde el nivel del sexto somita hasta los somitas más caudales. Si se hace un corte transversal, en la mayor parte del tronco pueden verse tres vías migratorias de las células de la cresta neural (figura 11-4). La primera es la vía dorsolateral entre el ectodermo y los somitas. Las células que eligen esta vía se distribuyen por debajo del ectodermo y al final entran en el ectodermo como células pigmentarias **(melanocitos).**

La segunda vía migratoria es ventral; a lo largo de ella las células de la cresta neural inicialmente se desplazan hacia el espacio que queda entre los somitas y el tubo neural. Prosigue justo por debajo de la superficie ventromedial del somita hasta llegar a la aorta dorsal. Las células que siguen este trayecto pertenecen al linaje **simpatoadrenal;** estas células contribuyen a la formación de la médula suprarrenal y de los elementos del sistema nervioso simpático.

Una tercera vía ventrolateral conduce hacia las mitades anteriores de los somitas. Las células que siguen esta ruta forman los ganglios sensitivos que se disponen de formas segmentarias.

El linaje simpatoadrenal deriva de una célula progenitora simpatoadrenal determinada que ya ha pasado varios puntos de restricción, de manera que ya no puede formar neuronas sensitivas, ni células glialcs ni melanocitos. Esta célula da lugar a cuatro tipos de progenies celulares: 1) células cromafines suprarrenales, 2) pequeñas células intensamente fluorescentes que se encuentran en los ganglios simpáticos, 3) neuronas simpáticas adrenérgicas y 4) una pequeña población de neuronas simpáticas colinérgicas.

En un escalón más abajo de este linaje celular se encuentra la célula progenitora bipotencial que da lugar a las células cromafines suprarrenales o a neuronas simpáticas. Esta célula progenitora bipotencial tiene algunas características neuronales, pero la diferenciación final dependerá del ambiente que las rodee. En presencia de FGF y del factor de crecimiento neural en los primordios de los ganglios simpáticos, estos precursores se convierten en neuronas simpáticas definitivas. Por otra parte, las células precursoras situadas en la médula suprarrenal en desarrollo se encuentran con los glucocorticoides segregados por las células de la corteza suprarrenal. Bajo esta influencia hormonal, pierden sus propiedades neuronales y se transforman en células cromafines. Sin embargo, esta determinación de la diferenciación no queda fijada de forma definitiva, ya que después del nacimiento las células cromafines pueden ser inducidas a **transdiferenciarse** en neuronas si se exponen *in vitro* al factor de crecimiento neural.

A lo largo de todo el intestino existe una población de neuronas parasimpáticas derivadas de la cresta neural y sus células asociadas, la glía entérica. Provienen de las células de la cresta neural de los niveles cervical (vagal) y sacro y migran por todo el intestino en desarrollo. En el tubo digestivo las células de la cresta neural forman el **sistema nervioso entérico,** que en muchos aspectos actúa como un componente independiente del sistema nervioso. El número de neuronas entéricas se aproxima al de neuronas de la médula espinal, y la mayoría de ellas no están conectadas directamente con el cerebro ni con la médula. Esta independencia explica por qué el intestino puede mantener su actividad refleja cuando no recibe estímulos del sistema nervioso central.

Una gran cantidad de datos sugieren que las células de la cresta neural no están comprometidas a formar el tejido nervioso asociado con el intestino antes de migrar de la médula espinal. Si la cresta vagal se remplaza por cresta neural del tronco, que por lo general no da lugar a derivados asociados con el tubo digestivo, el intestino resulta colonizado por las células trasplantadas de la cresta neural del tronco. Las evidencias de que las vías de migración afectan la diferenciación se ven en los neurotransmisores que estas células trasplantadas producen. Las neuronas parasimpáticas procedentes de las células del tronco producen en el intestino serotonina pero no catecolaminas. Si se hubiesen diferenciado en sus lugares normales en el tronco, estas neuronas habrían producido catecolaminas y no serotonina.

A pesar de la fuerte influencia del ambiente del intestino en la diferenciación de las células de la cresta neural expuestas a él, éstas conservan un alto grado de flexibilidad en su desarrollo. Al parecer, si las células de la cresta neural que ya están en el intestino de embriones de aves se trasplantan a la región del tronco de embriones más jóvenes, pierden la memoria de los derivados de su asociación con el intestino. Entran en las vías de diferenciación común a las células de la cresta del tronco (por ejemplo, suprarrenales o nervios periféricos, pero no entrar en las vías de los melanocitos) y se diferencian como si fueran derivados del tronco.

La mayor parte de los precursores de la cresta neural de las neuronas parasimpáticas asociadas con el intestino y los de las neuronas simpáticas expresan el factor básico de transcripción hélice-asa-hélice **Mash-1,** pero no los de las neuronas sensitivas. La expresión del Mash-1 en estas células está bajo el estímulo de los factores de crecimiento BMP-2 y BMP-4, y al parecer el Mash-1 mantine la competencia de las células posmigratorias en el intestino para que se diferencien en neuronas. Se requieren otros factores ambientales para completar la determinación de estas células a formar neuronas autonómicas. Hay datos recientes de la existencia de una segunda población de aparición tardía de precursores de la cresta neural de neuronas entéricas que no expresan Mash-1.

Comparada con la cresta neural craneal, la del tronco tiene un espectro relativamente limitado de opciones de diferenciación. Sus derivados se resumen en la tabla 11-1.

CRESTA NEURAL CRANEAL

La cresta neural craneal es uno de los principales componentes del polo cefálico del embrión. Las investigaciones de anatomía y desarrollo comparado sugieren que la cresta neural craneal puede representar el principal sustrato morfológico en la evolución de la cabeza de los vertebrados. Debido a los métodos precisos de mareaje celular, la comprensión de la cresta neural craneal ha avanzado de forma notable. La mayoría de los estudios se han realizado en embriones de aves; sin embargo, los que se han hecho en mamíferos sugieren que las propiedades y el papel de la cresta neural en el desarrollo craneal de los mamíferos son bastante similares a los de las aves.

En la cabeza de los mamíferos, las células de la cresta neural abandonan al futuro encéfalo mucho antes de la fusión de los pliegues neurales (figura 11-5). Aunque las vías

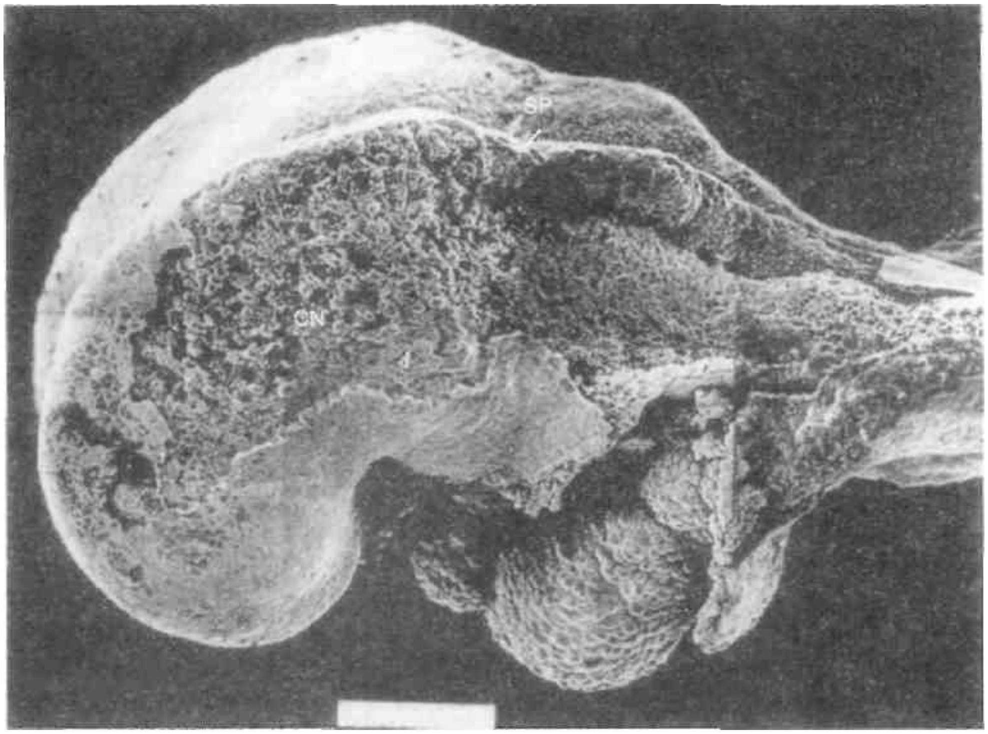


Figura 11-5 Migración de la cresta neural en la cabeza de un embrión de rata de siete somitas. En esta microfotografía electrónica de barrido se ha extirpado una gran parte del ectodermo de la zona lateral de la cabeza, viéndose las células de la cresta neural (CAZ) en migración en situación craneal (hacia la izquierda) del surco preótico *{SP)*. Muchas de las células están migrando hacia el primer arco faríngeo (/). El área que queda entre el surco preótico y el primer somita *(S-i)* está desprovista de células de la cresta neural porque en esta región aún no han comenzado a migrar desde los pliegues neurales en proceso de fusión. La barra blanca en la base de la fotografía representa 100 um (basado en Tan SS, Morris-Kay G: *Cell Tissue Res* 204: 403-416, 1985).

migratorias de las células de la cresta neural craneal en los mamíferos no están tan bien definidas como en las aves, parece que existen territorios migratorios distintos pero hasta cierto punto solapados en la cabeza del embrión de los mamíferos (figura 11-6). Debido a la distribución de las primitivas células mesenquimatosas y de las moléculas de la matriz extracclular en la cabeza del mamífero, las células de la cresta neural migran en corrientes difusas a través del mesénquima craneal para alcanzar su destino final.

Hay una especificidad muy marcada en la relación existente entre los orígenes de la cresta neural en el rombencéfalo, su destino final dentro de los arcos faríngeos y la expresión de ciertos productos de los genes (figuras 11-7 y 11-8). La cresta neural asociada con el rombómero 2 migra hacia el primer arco faríngeo y forma su masa. La del rombómero 4 va al segundo arco y la del rombómero 6 al tercero. Las células de la cresta neural no parecen migrar directamente en dirección lateral de los rombómeros 3 y 5. Según algunos investigadores estas células no se forman en los rombómeros 3 y 5, o si lo hacen sufren luego una apoptosis. Los estudios sugieren que en estos rombómeros se forman células de la cresta neural pero que, conforme salen de ellos,

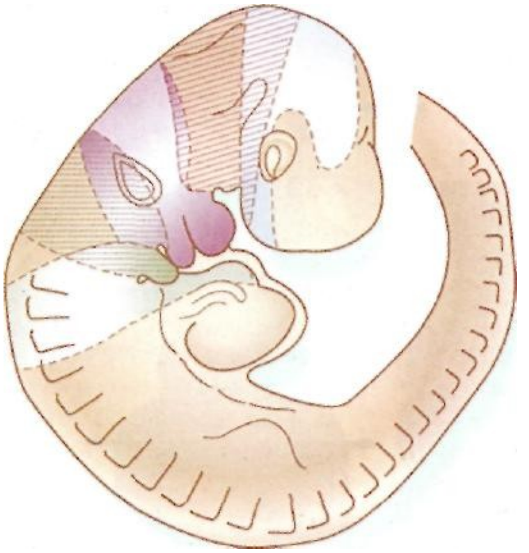


Figura 11-6 Principales rutas migratorias de la cresta neural craneal en el mamífero (basado en Morris-Kay G, Tuckett F: *J Craniofac Genet Dev Biol* 11:181-191, **1991).**

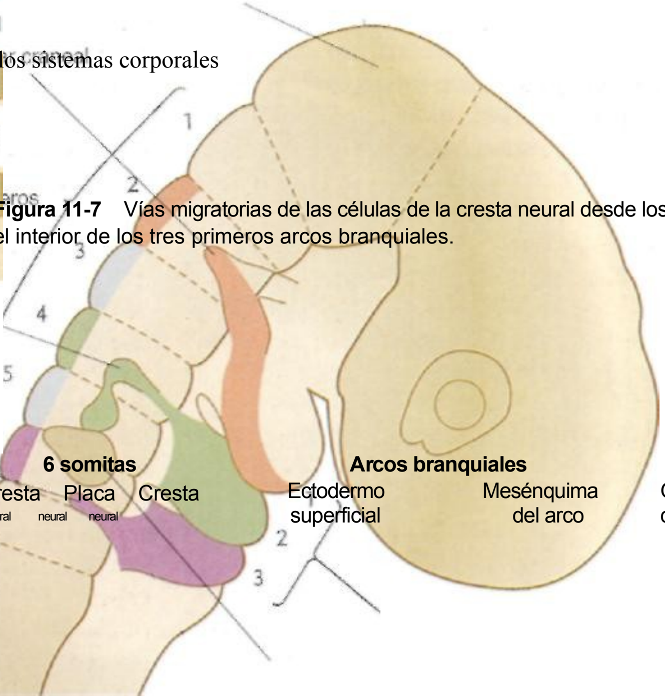
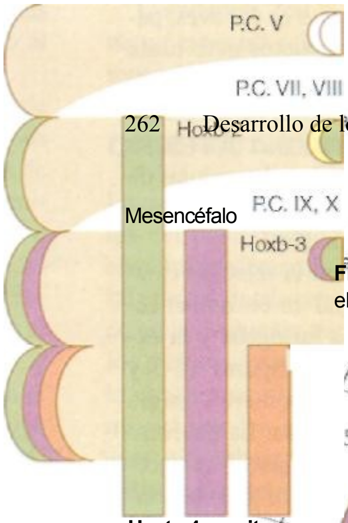
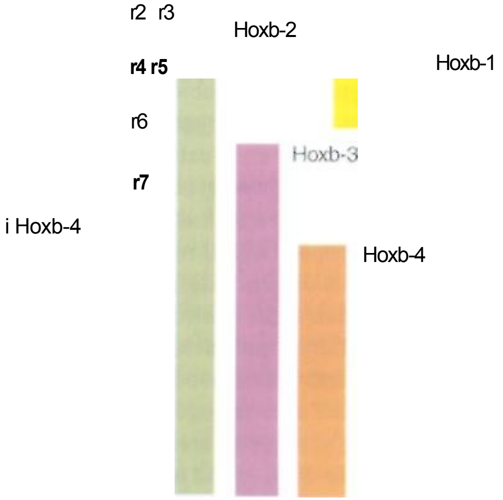
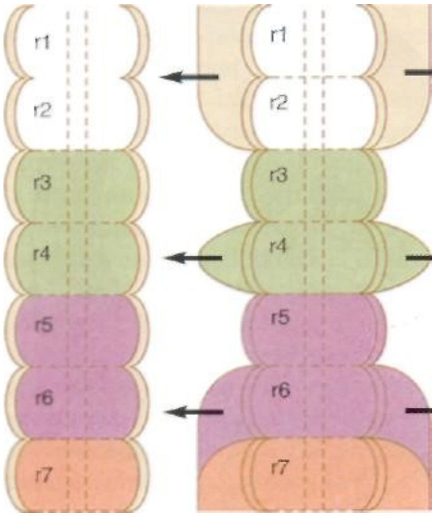


Figura 11-7 Vías migratorias de las células de la cresta neural desde los rombómeros 2, 4 y 6 hacia el interior de los tres primeros arcos branquiales.


P.C. V
P.C. VII, VIII
Hoxb-2
P.C. IX, X
Hoxb-3
Mesencéfalo


r2 r3
Hoxb-2
r4 r5
Hoxb-1
r6
Hoxb-3
r7
i Hoxb-4
Hoxb-4


r1
r2
r3
r4
r5
r6
r7
r1
r2
r3
r4
r5
r6
r7

Hasta 4 somitas
6 somitas
Arcos branquiales
Sistema nervioso
Placa neural
Cresta neural
Placa neural
Cresta neural
Ectodermo superficial
Mesénquima del arco
Ganglios craneales
Tubo neural
Arcos
Vesícula

Figura 11-8 Diseminación de la expresión de los genes *Hox* desde la placa neural *(izquierda)* hasta la cresta neural en proceso de migración *(centro)* y hasta los tejidos de los arcos faríngeos *(derecha).* Las flechas en el centro del diagrama indican las direcciones de la migración de la cresta neural. *PC:* par craneal, *r.* rombómero (modificado de Hunt P *et al.: Development* [suppl]: 187-196, 1991).

hacen un giro agudo y se unen a las vías migratorias de las células de la cresta neural que migran desde los rombómeros adyacentes.

Existe una estrecha correlación entre el patrón de migración de las células romboméricas de la cresta neural y la expresión de productos del complejo de los genes *Hoxb.* Los productos de *Hoxb-2, Hoxb-3 y Hoxb-4* se expresan según una secuencia regular tanto en el tubo neural como en el mesénquima de los arcos faríngeos 2, 3 y 4 derivados de la cresta neural. El *Hoxb* no se expresa en el rombómero 2 ni en el mesénquima del primer arco faríngeo. Sólo después de que los arcos faríngeos se han poblado con células de la cresta neural el ectodermo que los cubre expresa un patrón similar de los productos de los genes *Hoxb* (figura 11-8). Estos genes *Hoxb* intervienen en la especificación de la posición de las células de la cresta neural con las cuales están asociados. Además, las interacciones existentes entre las células de la cresta neural y el ectodermo superficial de los arcos faríngeos pueden especificar el ectodermo de los arcos.

En la parte posterior de la faringe una cresta perifaríngea pasa por detrás del sexto arco faríngeo (figura 11 -9); ventral a la faringe se dirige en dirección craneal, creando la vía a través de la cual pasan el nervio hipogloso (XII) y las células precursoras de músculo esquelético. Los músculos inervados por el hipogloso y los músculos hipofaríngeos son los únicos músculos esqueléticos derivados de los somitas en los que las células del tejido conectivo se originan en la cresta neural.

Una de las principales diferencias entre las células de la cresta neural craneal y las del tronco es que las primeras se crean con el patrón de instrucciones específicas de su nivel cefálico, mientras que las del tronco no parecen tener incorporadas instrucciones específicas del nivel. Concretamente, si las células de la cresta neural que en circunstancias normales dan lugar a estructuras características del primer arco faríngeo se trasplantan al nivel del tercero se forman estructuras ectópicas del primer arco (por ejemplo, una mandíbula supernumeraria) en el nivel del tercero. Trasplantes de un nivel similar de cresta neural trasplantada no dan lugar a la formación de estructuras anómalas.

Tanto en los embriones de las aves como en la de los mamíferos la vía de migración de la **cresta perifaríngea** que tiene forma de S (figura 11-9) marca aproximadamente una frontera entre las estructuras craneales y las del tronco. En esta región los somitas dorsales (del tronco) y los arcos faríngeos (craneales) se superponen a lo largo del eje cráneo-caudal. La cresta perifaríngea marca la vía de la migración de las células entéricas de la cresta hacia el intestino y de las células cardíacas de la cresta neural hacia el tracto de salida del corazón (figura 11-9). Un trastorno en esta área puede producir defectos en la septación cardíaca **(tabique aorto-pulmonar)** así como malformaciones glandulares y cráneo-faciales.

El **síndrome de DiGeorge,** que se asocia con una deleción del cromosoma 22, se caracteriza por hipoplasia y re-

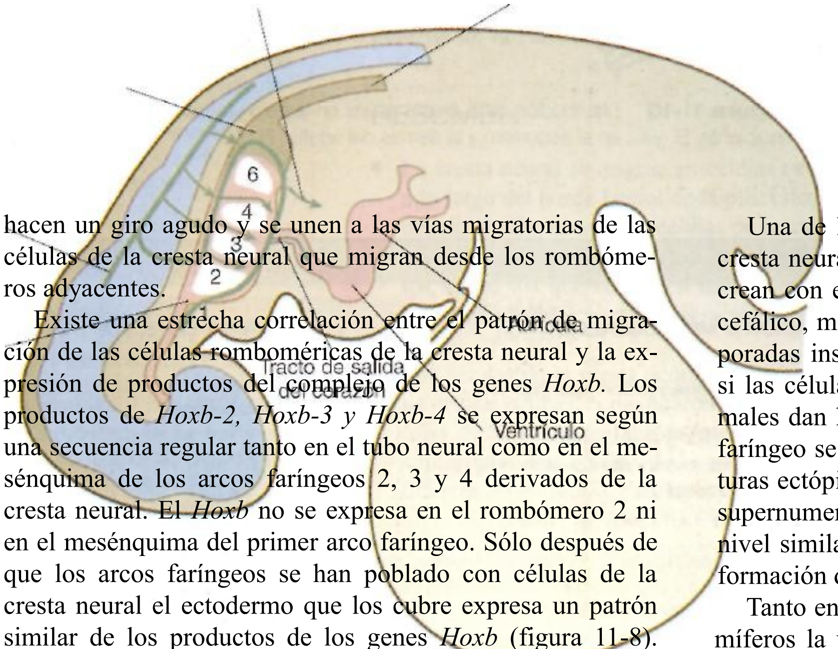


Figura 11-9 Migración de las células de la cresta neural craneal *(líneas* y *flechas verdes)* a través de la región faríngea y dentro de los arcos aórticos y el tracto de salida del corazón.

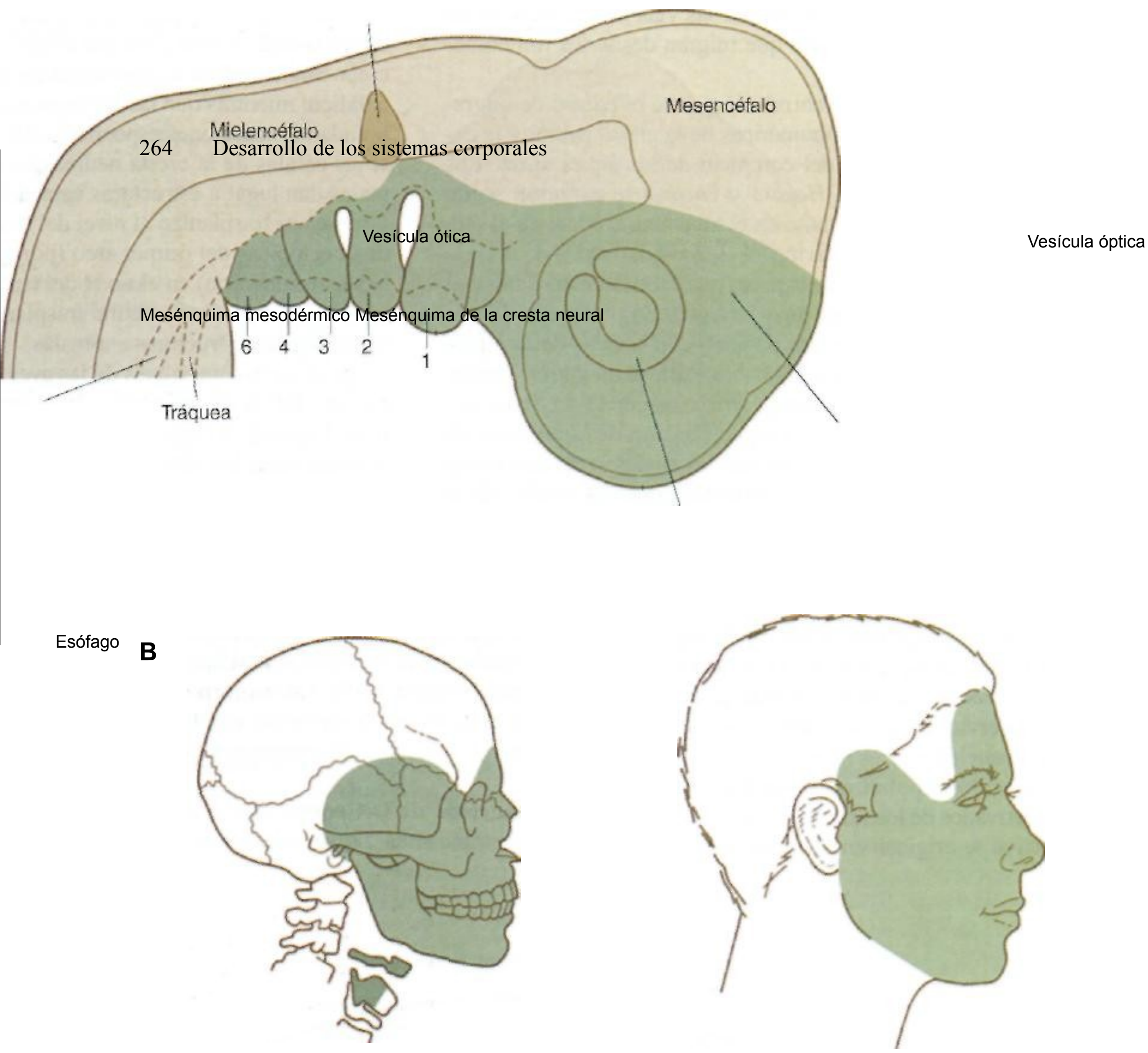


Figura **11-10** Distribución de la cresta neural en la cara y el cuello humanos. A. En el embrión incipiente, B. y C. en el esqueleto y la dermis del adulto.

Cuadro 11-1 Principales neurocristopatías

DEFECTOS DE MIGRACIÓN O MORFOGÉNESIS

Cresta neural del tronco

- Enfermedad de Hirschsprung (megacolon agangliónico)

Cresta neural craneal

- Defectos de septación aortopulmonar del corazón
- Defectos de la cámara anterior del ojo
- Labio leporino, paladar hendido o ambos
- Displasia frontonasal
- Síndrome de DiGeorge (hipoparatiroidismo, deficiencia tiroidea, displasia del timo que conduce a inmunodeficiencia, defectos del tracto de salida del corazón y de los arcos aórticos)
- Algunas anomalías dentales

Cresta neural craneal y del tronco

- Asociación CHARGE
- Síndrome de Waardenburg

TUMORES Y DEFECTOS DE LA PROLIFERACIÓN

- Feocromocitoma: tumor del tejido cromafín de la médula suprarrenal
- Neuroblastoma: tumor de la médula suprarrenal, los ganglios autónomos o ambos
- Carcinoma medular del tiroides: tumor de células parafoliculares (secretoras de calcitonina) del tiroides
- Tumores carcinoides: tumores de las células enterocromafines del tracto digestivo.
- Neurofibromatosis (enfermedad de von Recklinghausen): tumores de los nervios periféricos

DEFECTO GENÉTICO QUE IMPLICA A LAS CÉLULAS DE LA CRESTA NEURAL

- Albinismo

CORRELACIÓN CLÍNICA 11-1

Neurocristopatías

Debido al complejo desarrollo de la cresta neural, una gran cantidad de malformaciones congénitas se asocia con defectos en su desarrollo. Suelen dividirse en dos categorías principales: los defectos de la migración o la morfogénesis y los tumores de los tejidos de la cresta neural (cuadro 11-1). Algunos de estos defectos sólo implican un componente de la cresta, otros afectan a varios y se reconocen como síndromes.

Sólo es posible entender varios síndromes y asociaciones de defectos si se reconoce la amplia distribución de los derivados de la cresta neural. Por ejemplo, una asociación que se llama CHARGE consiste en coloboma, cardiopatía, atresia de coanas, retraso del desarrollo, hipoplasia genital en los varones y anomalías del oído (capítulo 12).

Los tipos I y III del síndrome de Waardenburg, que es causado por mutaciones del Pax-3, comprenden varias combinaciones de defectos de pigmentación (por lo común una franja blanca en el cabello y otras anomalías pigmentarias de la piel), sordera, paladar hendido e hipertelorismo ocular (aumento del espacio entre los ojos). El de tipo I se caracteriza además por hipoplasia de los músculos de las extremidades, lo que no es sorprendente dada la importante asociación que existe entre el Pax-3 y las células miogénicas que migran hacia las yemas de las extremidades desde los somitas. El Pax-3 se expresa de forma similar en las células cardíacas procedentes de la cresta neural, pero se dirige hacia abajo en las paredes del tracto de salida o los arcos aórticos. Los defectos cardiovasculares de estas áreas también se ven en los mutantes Pax-3.

La neurofibromatosis (enfermedad de von Recklinghau-sen) es una enfermedad genética común que se manifiesta por la presencia de múltiples tumores originarios de la cresta neural. Las características comunes son las manchas café con leche (lesiones pigmentarias de color marrón claro) en la piel, múltiples (a menudo cientos) neurofibromas (tumores de los nervios periféricos), gigantismo ocasional de un dedo o una extremidad, y otros defectos. La neurofibromatosis afecta aproximadamente a uno de cada 3.000 nacidos vivos y el gen afectado es de gran tamaño y sujeto a una elevada tasa de mutaciones.

Debido a la gran contribución de la cresta neural a la cara y a otras partes de la cabeza y el cuello, varías malformaciones de la región craneofacial presentan alteraciones de los derivados de la cresta neural. Un amplio espectro de anomalías faciales agrupadas bajo el término de displasia fronto-nasal (capítulo 13) implican en alto grado a los tejidos derivados de la cresta neural.

CASO CLÍNICO

A una recién nacida se le diagnosticó una separación incompleta entre las arterias aorta y pulmonar (una forma leve del tronco arterioso persistente). Más tarde, después de la cirugía cardíaca correctora, comenzó a sufrir más resfriados y dolores de garganta que sus hermanos. Después de las pruebas, el médico dijo a los padres que había evidencias de inmunodeficiencia. También les dijo que sería buena idea revisarle los niveles de hormona paratiroidea.

¿Cuál es la base de esta sugerencia?

ducción de la función del timo, la tiroides y las paratiroides y defectos cardiovasculares, como la persistencia del tronco arterioso y anomalías de los arcos aórticos. El ratón mutante para Hoxa-3 muestra un espectro similar de defectos faríngeos. El denominador común de estas situaciones patológicas es un defecto de la cresta neural craneal que procede del tercero y el cuarto arcos faríngeos y el tracto de salida del corazón. Se han descrito defectos similares en los embriones humanos expuestos a cantidades excesivas de ácido retinoico al comienzo de la embriogénesis.

Las células de la cresta neural craneal se diferencian en una amplia diversidad de tipos celulares y tisulares (tabla 11-1), incluidos los tejidos conectivo y esquelético. Estos tejidos constituyen gran parte de los tejidos blandos y duros de la cara (figura 11-10). Los detalles específicos de la morfogénesis de la cabeza se presentan en el capítulo 13.

RESUMEN

- La cresta neural se origina en células neuroepiteliales situadas a lo largo del borde lateral de la placa neural. Una vez que han dejado el tubo neural, las células de la cresta neural migran hacia locaciones periféricas en todo el organismo. Algunos sustratos, como los que contienen moléculas de condroitín sulfato, son desfavorables para la migración de las células de la cresta neural.
- Las células de la cresta neural se diferencian en muchos tipos de células adultas, como neuronas sensitivas y autonómicas, células de Schwann, células pigmentarias y células de la médula suprarrenal. Las células de la cresta neural craneal también se diferencian en hueso, cartílago, dentina, fibroblastos dérmicos, algunos tipos de músculo liso, tejido conectivo del estroma de las glándulas faríngeas y varias regiones del corazón y los grandes vasos.
- El control de la diferenciación de las células de la cresta neural es variable, ya que algunas de ellas son determinadas antes de comenzar a migrar y otras responden a claves ambientales que hay en el curso de sus trayectos migratorios. Las células de la cresta neural del tronco no pueden convertirse en elementos esqueléticos.

- Las células de la cresta neural del tronco siguen tres vías principales de migración: 1) la vía dorsolateral para las células pigmentarias; 2) una vía ventral para las células del linaje simpatoadrenérgico y 3) una vía ventrolateral que pasa a través de las mitades anteriores de los somitas para las células formadoras de los ganglios sensitivos.
- Las células de la cresta neural craneal forman muchos tejidos de la región facial. En la región faríngea los trayectos migratorios de las células de la cresta guardan una estrecha correlación con regiones de expresión de productos del complejo de los genes *Hoxb.* Las células de la cresta craneal son moldeadas de acuerdo con instrucciones específicas, en tanto que las de la cresta del tronco no.
- Varias enfermedades y síndromes genéticos se asocian con trastornos de la cresta neural. La neurofibromatosis se caracteriza por la presencia de múltiples tumores y alteraciones de la pigmentación. Los problemas de la cresta neural cardíaca pueden dar como resultado defectos de septación y del tracto de salida del corazón.

PREGUNTAS DE REPASO

1. ¿Cuál de estos tipos celulares y tisulares proceden de las células de la cresta neural del tronco pero no de la del cráneo?
   A. Ganglios sensitivos
   B. Médula suprarrenal
   C. Melanocitos
   D. Células de Schwann
   E. Ninguna de las anteriores
2. ¿Qué molécula es un mal sustrato para la migración de las células de la cresta neural?
   A. Laminina
   B. Condroitín sulfato
   C. Fibronectina
   D. Colágeno de tipo IV
   E. Ácido hialurónico
3. Las células de la cresta neural proceden de:
   A. El somita
   B. El ectodermo dorsal no neural
   C. El tubo neural
   D. El mesodermo esplácnico
   E. El endodermo del saco vitelino
4. Un bebé de seis meses muestra múltiples defectos congénitos, incluidos paladar hendido, sordera, hipertelorismo ocular y un mechón blanco en la frente, pero el resto del cabello es oscuro. El diagnóstico más probable es:
   A. Asociación CHARGE
   B. Enfermedad de von Recklinghausen
   C. Enfermedad de Hirschsprung
   D. Síndrome de Waardenburg
   E. Ninguno de los anteriores
5. ¿Cuál de las siguientes moléculas participa en la migración de las células de la cresta neural desde el tubo neural?
   A. *Slug*
   B. BMP-2
   C. Mash-1
   D. Norepinefrina
   E. Factor de crecimiento glial
6. ¿Cuál de las siguientes estructuras no es un derivado de la cresta neural?
   A. Neuronas sensitivas
   B. Motoneuronas
   C. Células de Schwann
   D. Médula suprarrenal
   E. Papilas dentales
7. ¿Qué mantiene la competencia de las células de la cresta neural para diferenciarse en neuronas autonómicas?
   A. *Sonic hedgehog*
   B. Acetilcolina
   C. Mash-1
   D. Factor de crecimiento glial
   E. Factor beta de transformación de crecimiento
8. Si las células de la cresta neural del tronco se trasplantan a la región craneal, pueden formar todos los siguientes tipos de células, excepto:
   A. Células pigmentarias
   B. Células de Schwann
   C. Neuronas sensitivas
   D. Cartílago
   E. Neuronas autonómicas
9. ¿Cómo se produce la distribución segmentaria de los ganglios espinales?
10. ¿Cuáles son las tres principales diferencias entre la cresta neural del tronco y la del cráneo

REFERENCIAS

Anderson DJ: Cellular and molecular biology ol" neural crest lineage determination, *Trenas Genet* 13:276-280, 1997. Anderson DJ:

Development and plasticity of a neural crest-derívcd neuroendocrine sublineage. En Landmesser LT, ed.: *The assembly of the nervous system,* Nueva York, 1989, Liss, págs. 17-36. Barald

KF: Culture conditions affect the cholinergic development of an isolated subpopulation of chick mesencephalic neural crest cells, *Dev Biol* 135:349-366, 1989. Birgbauer E *eí al.*

Rhombomeric origin and rostrocaudal rcassortment of neural crest cells revcaled by intravital microscopy, *Development* 121:935-945, 1995. Bronner-Fraser M, Fraser SE Cell lineage

analysis of the avian neural

crest, Development 2(suppl): 17-22, 1991. Conway SJ, Hcndcrson

DJ, Copp AJ: Pax3 is required for cardiac neural crest migration in the

mouse evidence from the splotch (Sp2H) mutant, *Development* 124:505-514, 1997. Epstein JA: Pax3,

neural crest and cardiovascular development. *Trenas Cardiovasc Med* 6:255-261, 1996. Erickson CA: Control of

pathfinding by thc avian trunk neural crest, *Development* 103(suppl):63-80, 1988. Erickson CA

Morphogcncsis of the neural crest. En Browder LW, ed. *Developmental biology,* vol. 2, Nueva York, 1986, Plenum, págs. 481-543. Erickson CA, Loring JF, Lester SM: Migratory

pathways of HNK-immunoreactivc neural crest cells in the rat embryo, *Dev Biol*

134:112-118, 1989. Gershon MD: Genes and lineages in the

formation of the enteric nervous system, *Curr Opin Neurobiol* 7:101-

109, 1997. Hall BK, Hórstadius S: *The neural crest,* Londres, 1988,

Oxford University Press. Hunt P, Wilkinson D, Krumlauf R: Patterning thc

vertébrate head murine Hox 2 genes mark distinct subpopulations of premigratory and migratory cranial neural crest, *Development* 112:43-50, 1991.

Imai H *et ai:* Contribution of early-emigrating midbrain crest cells to the dental mcscnchyme of mandibular molar teeth in rat embryos, *DevBiol* 176:151-165, 1996.

Johnston MC, Vig KWL, Ambrose LJH: Neurocristopathy as a unify-ing concept: clinieal correlations. En Riccardi VM, Mulvihill JJ, eds.: *Neurofibromatosis (von Recklinghausen diseasé),* Nueva York, 1981, Raven, págs. 97-104.

Jones MC: The neurocristopathics: reintcrprctation based upon the mechanism of abnormal morphogenesis, *Clefi Palote J* 27:136-140, 1990.

Kirby ML, Waldo KL: Neural crest and cardiovascular patterning, *Circ Res* 77:211-215, 1995.

Kuratani S: Spatial distribution of postotic crest cells defines the head/trunk interface of the vertébrate body embryological interpre-tation of peripheral nerve morphology and evolution of the vertébrate head, *Anat Embryol* 195:1 -13, 1997.

Kuratani SC, Kirby ML: Initial migration and distribution of the car-diac neural crest in the avian embryo: an introduction to the concept of the circumpharyngeal crest, *AmJAnat* 191:215-227, 1991.

Kuratani SC, Kirby ML: Migration and distribution of circumpharyngeal crest cells in the chick embryo, *Anat Rec* 234:263-280, 1992.

LallierT, Bronner-Fraser M The role of the extracellular matrix in neural crest migration, *Semin Dev Biol* 1:35-44, 1990.

Le Douarin N: *The neural crest,* Cambridge, Inglaterra, 1982, Cambridge University Press.

I.ii'in kl *et ai:* Dorsal diffcrcntiation of neural plato cells induced by BMP-mcdiatcd signáis from epidermal ectoderm, *Cell* 82:969-979, 1995.

Lumsden A: Multipotent cells in the avian neural crest, *Trenas Neurosa* 12:81-83, 1989.

Lumsden A, Guthrie S: Alternating patterns of cell surface properties and neural crest cell migration during segmentation of the chick hindbrain *Development* 2(suppl): 9-15, 1991 .

Manley NR, Capecci MR: The role of Hoxa-3 in mouse thymus and thyroid development, *Development* 121:1989-2003, 1995.

Morell R *et ai:* Three mutations in the paired homeodomain of Pax3 that cause Waardenburg syndrome type 1, *Hum Hered* 47:38-41, 1997.

Morriss-Kay G, Tan S-S: Mapping cranial neural crest cell migration pathways in mammalian embryos, *Trenas Genet* 3:257-261, 1987.

Morriss-Kay G, Tuckett F: Early events in mammalian craniofacial morphogenesis,./ *Craniofac Genet Dev Biol* 11:181-191, 1991.

Newgreen DF, Erickson CA: The migration of neural crest cells, *Int RevCyto* 103:89-143, 1986. Nieto MA *et ai:* Control of cell behavior during vertébrate development by *Slug,* a zinc finger gene, *Science* 264:835-839, 1994. Noden DM: Origins and patterning of craniofacial mesenchymal tissues, *J Cranioiac Genet Dev Biol* 2(suppl): 15-31, 1986. Noden DM: The role of the neural crest in patterning of avian cranial skeletal, connective and muscle tissues, *Dev Biol* 96:144-165, 1983. Oakley PA *et ai:* Glycoconjugates mark a transient barrier to neural crest migration in the chicken embryo, *Development* 120:103-114, 1994. Osumi-Yamashita N, Eto K: Mammalian cranial neural crest cells and facial development, *Dev Growth Differentiation* 32:454-459, 1990.

Patterson PH: Control of cell fate in a vertébrate neurogenic cell lineage, *Cell* 62:1035-1038, 1990. Qucvedo C, Holstein TJ: Molecular genetics and the ontogeny of pigment patterns in mammals, *Pigment Cell Res* 5:328-334, 1992.

Scammbler PJ: DiGeorge syndrome and related birth defeets, *Semin Dev Biol* 5:303-310, 1994. Sechrist J *et ai:* Segmental migration of the hindbrain neural crest does not arise from its segmental generation, *Development* 118:691-703, 1993. Selleck MAJ *et ai:* Origins of neural crest diversity, *Dev Biol* 159: 1-11, 1993. Shah NM *et ai:* Glial growth factor restriets mammalian neural crest stem cells to a glial fate, *Cell* 77:349-360, 1994. Tan SS, Morriss-Kay G: The development and distribution of the cranial neural crest in the rat embryo, *Cell Tissue Res* 240:403-416, 1985. Weston JA: Phenotypic diversification in neural crest-derived cells: the time and stability of commitment during early development, *Curr Topics Dev Biol* 20:195-210, 1986.

12

ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS

Los órganos de los sentidos surgen en gran parte de los engrasamientos celulares que constituyen las pláco-das ectodérmicas (figura 5-14). Éstas se forman en su mayor parte como respuesta a inducciones secundarias del sistema nervioso central y pueden subdividirse en dos grupos. El primero da lugar a una variedad de estructuras de órganos de los sentidos como el oído interno, el cristalino y el epitelio sensorial olfatorio. El segundo, que está en estrecha asociación con los arcos branquiales, da lugar a neuronas sensoriales que se combinan con neuronas derivadas de la cresta neural para formar los ganglios sensitivos de los pares craneales.

Este capítulo se centra en el desarrollo del ojo y el oído, los órganos de los sentidos más complejos e importantes de los seres humanos. Los órganos del gusto y del olfato se estudian en el capítulo 13, ya que su desarrollo está íntimamente asociado con el de la cara y la faringe. Los componentes sensoriales de los pares craneales se analizan en el capítulo 10.

OJO

El ojo es una estructura muy compleja cuyos componentes son derivados de varias fuentes, entre los que se incluyen la pared del diencéfalo, el ectodermo superficial suprayacente, y el mesénquima migratorio de la cresta neural craneal. Durante el desarrollo ocular se producen dos acontecimientos básicos: uno es una serie continua de señales inductivas que dan como resultado el esbozo inicial de los componentes principales del ojo; el otro, la diferenciación coordinada de muchos de estos componentes.

Para que se produzca la visión normal, muchas de las complejas estructuras intraoculares deben relacionarse de forma apropiada con otras estructuras vecinas. Por ejemplo, la córnea y el cristalino deben hacerse transparentes y alinearse de forma apropiada para crear una vía adecuada que permita que la luz alcance la retina. La retina a su vez debe estar configurada ordenadamente para que pueda recibir las imágenes visuales y transmitir los patrones de las mismas a los lugares apropiados del encéfalo a través de prolongaciones neurales que se extienden desde la retina hasta el nervio óptico.

Primeros acontecimientos en el desarrollo del ojo

Los esbozos de los campos oculares son áreas localizadas a ambos lados del diencéfalo que expresan Pax-6 *(véase* en la próxima sección la explicación detallada del Pax-6 en el desarrollo del ojo). Una inducción procedente de la lámina procordal (probablemente el *sonic hedgehog)* reprime el Pax-6 en la línea media ventral y mantiene separados los dos campos ópticos; si no se presenta dicha influencia, el tejido prosencefálico es deficiente, los campos ópticos convergen y el resultado es una **ciclopía** (figura 7-16).

El desarrollo del ojo comienza a hacerse evidente hacia los 22 días de gestación, cuando las paredes laterales del diencéfalo empiezan a evaginarse y forman los **surcos ópticos** (figura 12-1). Al cabo de unos pocos días estos surcos se agrandan y forman las **vesículas ópticas,** que están muy cerca del ectodermo superficial suprayacente. La aposición de la pared externa de la vesícula óptica con el ectodermo superficial es esencial para la transmisión de un importante mensaje inductivo que estimula a las células del ectodermo superficial a engrosarse y formar el cristalino (figura 12-2).

La interacción entre la vesícula óptica y el ectodermo que la cubre fue uno de los primeros procesos inductivos que se descubrieron. Al comienzo se caracterizó gracias a los experimentos de extirpación y trasplante llevados a cabo en embriones de anfibios. Cuando las vesículas ópticas se extirpan precozmente, el ectodermo superficial se diferencia en células ectodérmicas ordinarias y no se forman las fibras del cristalino. A la inversa, cuando se combinan las vesículas ópticas con ciertos tipos de ectodermo diferentes de el del ojo, este ectodermo es inducido a formar fibras del cristalino. La investigación posterior en embriones de anfibios ha demostrado que una serie previa de inducciones procedentes de la placa neural y del mesodermo subyacente condicionan al ectodermo para lograr su inducción final en cristalino por parte de la vesícula óptica. En los mamíferos el impedir la

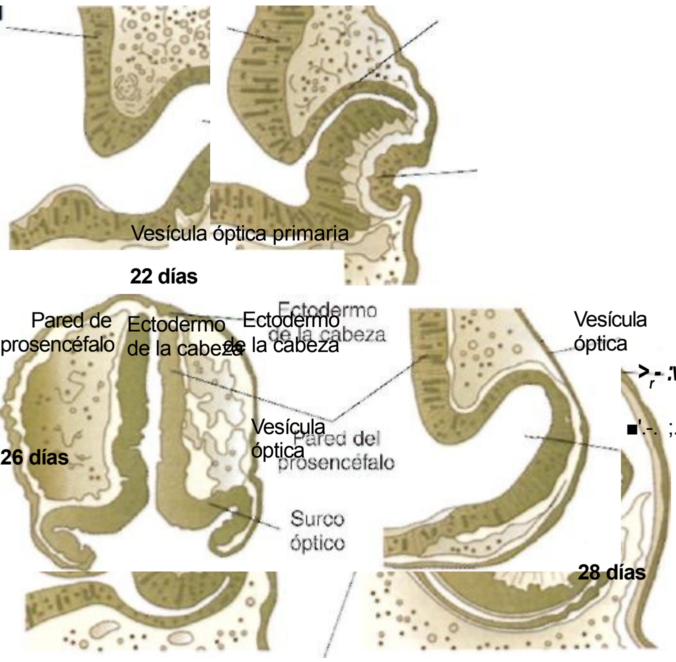

Vesícula óptica primaria
22 días
24 días
Pared de prosencéfalo
Ectodermo de la cabeza
Ectodermo de la cabeza
Vesícula óptica
Vesícula óptica
Pared del prosencéfalo
Surco óptico
26 días
plácoda
del cristalino
Vesícula del cristalino
Capa sensorial
28 días
Capa de pigmento
Capa de pigmento
33 días
Tallo óptico
36 días

Figura 12-1 Primeras etapas del desarrollo del ojo humano (todos los dibujos están hechos a la misma escala).

aposición de las vesículas ópticas y el ectodermo suprayacente, que entorpece la inducción del cristalino y es un mecanismo importante en la génesis de la **microftalmía** grave (ojos pequeños) o la **anoftalmía** (ausencia de ojos) que se observan en los mutantes de *small eye y fidget.*

El par gen box Pax-6 desempeña una importante función durante todo el desarrollo inicial del ojo y en varias fases del desarrollo de la retina y el cristalino. El Pax-6 se expresa inicialmente en el cristalino, en las plácodas nasales y en gran parte del diencéfalo. En la *Drosophila,* al Pax-6 se le ha denominado el *gen maestro* del desarrollo del ojo; es decir, que puede activar la cascada de unos 2.500 genes que guían el desarrollo de este órgano. La importancia del Pax-6 se demuestra en la formación de ojos ectópicos en las antenas y en las patas de la *Drosophila* cuando el gen no se expresa de modo apropiado. En ausencia de expresión de Pax-6 (mutante *eyeless)* los ojos no se forman. En el mutante *small eye,* el equivalente del *eyeless* en los mamíferos, la vesícula óptica inicial se forma pero, como ya se ha dicho, el desarrollo del ojo no avanza porque el ectodermo superficial no puede responder a la señal inductiva emitida por la vesícula óptica. La reciente identificación en los seres humanos de dos genes *(Eya* [ojos ausentes] y *Six [sine oculis])* que son activados por el Pax-6 en la *Drosophila* sugiere que a pesar de las grandes diferencias en la estructura y en el desarrollo del ojo de los vertebrados y de los insectos, el aparato genético básico se ha conservado durante la filogenia. En los ratones, el Eya-1 y el Eya-2 se expresan en las plácodas del cristalino y al parecer son necesarios para la inducción de las plácodas y su diferenciación precoz, pero en ausencia de la función del Pax-6, no se expresan y el ojo no se desarrolla. Conforme avanza el proceso de inducción del cristalino, la cara externa de la vesícula óptica comienza a aplanarse y termina por adoptar una forma cóncava. El resultado es la transformación de la vesícula óptica en **copa óptica** (figura 12-1). Entre tanto, el ectodermo inducido del cristalino se

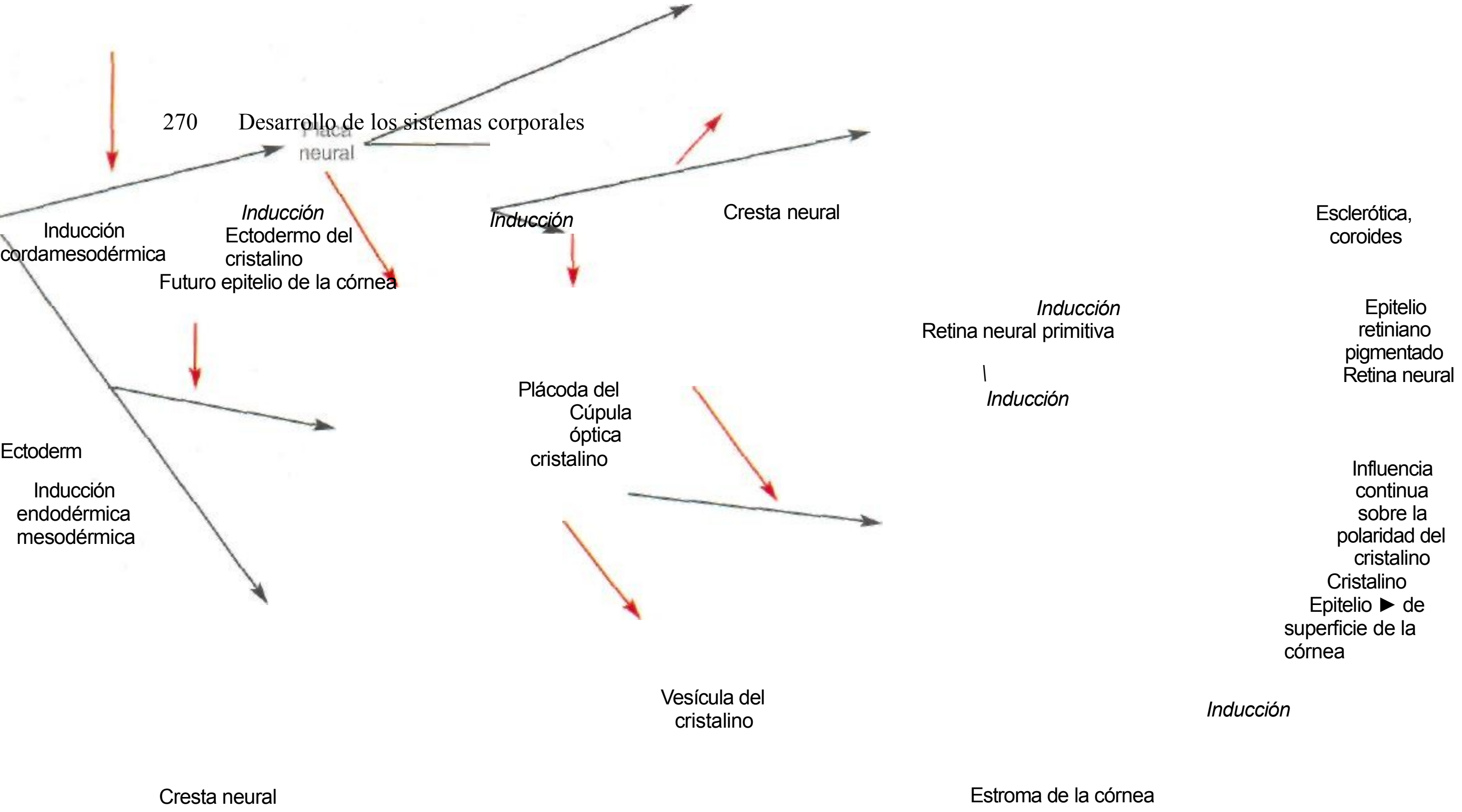

Placa neural
Inducción
Inducción cordamesodérmica
Ectodermo del cristalino
Futuro epitelio de la córnea
Inducción
Cresta neural
Esclerótica, coroides
Inducción
Retina neural primitiva
Epitelio retiniano pigmentado
Retina neural
Inducción
Plácoda del cristalino
Cúpula óptica
Ectoderm
Inducción endodérmica mesodérmica
Influencia continua sobre la polaridad del cristalino
Cristalino
Epitelio ► de superficie de la córnea
Vesícula del cristalino
Inducción
Cresta neural
Estroma de la córnea

Figura 12-2 Diagrama de flujo de los principales procesos inductivos y transformaciones tisulares que tienen lugar en el desarrollo del ojo. Los procesos de inducción se indican por flechas de color.

engruesa e invagina para formar la **vesícula del cristalino,** que se desprende del epitelio superficial del cual se ha originado (figuras 12-1 y 12-3). Entonces la vesícula del cristalino se convierte en el agente primario de una nueva inducción mediante la acción que ejerce sobre el ectodermo de superficie que lo cubre y hace que allí comience el desarrollo de la córnea (figura 12-2).

La formación de la cúpula óptica es un proceso asimétrico que tiene lugar en el borde ventral de la vesícula óptica y no en su centro. El resultado es la formación de una hendidura llamada *fisura coroidea,* que se continúa con el surco del **tallo óptico** (figura 12-4). Durante gran parte del desarrollo ocular inicial, la fisura coroidea y el surco óptico forman un canal por el cual pasa la **arteria hialoidea** hacia la cámara posterior del ojo. Al comienzo, el tallo óptico representa un cuello estrecho que conecta la cúpula óptica con el diencéfalo, pero conforme el desarrollo avanza, es invadido por las prolongaciones neuronales que proceden de las células ganglionares de la retina. Después de que estas prolongaciones han encontrado su camino hasta las regiones adecuadas del cerebro, el tallo óptico pasa a llamarse **nervio óptico.**

Más adelante en el desarrollo, la fisura coroidea se cierra y no queda nada de ella en el iris normal. La falta de cierre de la fisura coroidea da como resultado la anomalía denominada coloboma (pág. 282). Otro par gen box, el **Pax-2,** se expresa en las células no neuronales del tallo óptico y en el nervio óptico inicial mientras que está siendo invadido por los axones. Las células que expresan Pax-2 proporcionan claves de dirección a los axones rctinianos en crecimiento que entran en el tracto óptico contralateral por el nervio óptico y el quiasma óptico. El coloboma y los trastornos visuales se observan con frecuencia en individuos portadores de genes *Pax-2* mutantes. En los ratones mutantes *Pax-2,* los axones retiñíanos no cruzan la línea media a través del quiasma óptico, sino que permanecen en el tracto óptico ipsilateral.

Formación del cristalino

Desde las primeras etapas, la formación del cristalino depende de las instrucciones impartidas por el Pax-6. El ectodermo superficial de la cabeza requiere la acción del Pax-6

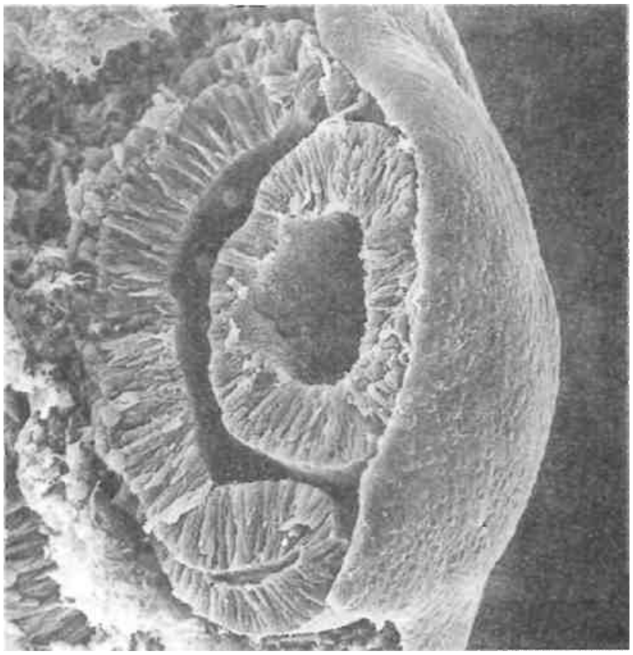


Figura 12-3 Microfotografía de la copa óptica *(izquierda)* y la vesícula del cristalino *(centro)* en el embrión de pollo (cortesía de K. Tosney, Ann Arbor, Michigan).

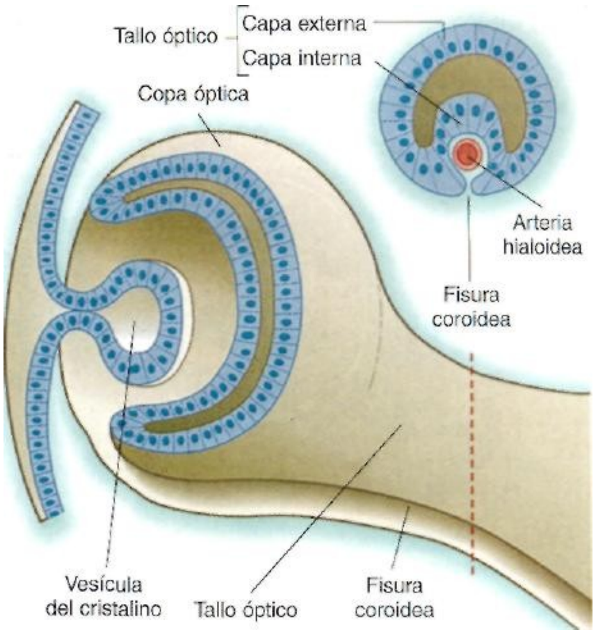


Figura 12-4 Copa y tallo ópticos con la fisura coroidea que contiene la arteria hialoidea. El corte transversal *(arriba)* está tomado en el nivel de la línea punteada.

para la inducción de la plácoda del cristalino, aunque de ninguna manera es éste el único gen implicado. La influencia del Pax-6 continúa hasta las etapas avanzadas del desarrollo del cristalino, cuando controla la actividad de los genes para la producción de las proteínas cristalinas.

Cuando se está desprendiendo del cctodermo superficial, la vesícula del cristalino es casi esférica y tiene una cavidad central grande (figura 12-1). Al final de la sexta semana las células localizadas en el polo interno de la vesícula del cristalino comienzan a alargarse en un primer paso hacia su transformación en unas células largas y transparentes llamadas fibras **del** cristalino (figura 12-5).

La diferenciación del cristalino es un proceso muy preciso y bien orquestado que comprende varios niveles de organización. En el nivel celular, las células epiteliales del cristalino que son poco especializadas sufren una profunda transformación en células alargadas transparentes que contienen grandes cantidades de proteínas cristalinianas especializadas. A nivel tisular todo el cristalino responde a señales provenientes de la retina y otras estructuras del ojo, de manera que su forma y su organización general se adapten mejor para la transmisión no distorsionada de los rayos de luz desde la entrada en la córnea hasta las células fotorreceptoras de la retina.

En el nivel celular, la citodiferenciación del cristalino consiste en la transformación de células epiteliales cristalinas con actividad mitótica en las células posmitóticas alargadas de las fibras del cristalino. Hasta el 90% de las proteínas solubles de estas células posmitóticas son cristalinianas. El cristalino de los mamíferos contiene tres proteínas cristalinia principales: alfa, beta y gamma.

La formación de las fibras del cristalino que contienen estas proteínas comienza con el alargamiento de las células epiteliales del polo posterior de la vesícula del cristalino (figura 12-1). Estas células producen las fibras del **núcleo del cristalino** (figura 12-6). El resto de las fibras procede de la transformación de células cuboidales del epitelio anterior del cristalino. Durante la vida embrionaria la actividad mitótica se extiende a todas las células epiteliales externas del cristalino. Por la época del nacimiento, la actividad mitótica se detiene en la región central de este epitelio, y queda un anillo germinal de células con actividad mitótica alrededor de ella. Las células hijas de la región germinal se desplazan hacia la parte ecuatorial de la elongación celular, donde dejan de dividirse y adoptan las características citológicas de las células productoras de RNA y comienzan a formar RNA-mensajeros de las proteínas cristalinas. Estas células pronto experimentan una tremenda elongación, se llenan de proteínas cristalinianas y se transforman en fibras secundarias que se disponen en capas concéntricas alrededor de las fibras primarias del núcleo del cristalino. La región de la línea media en la cual confluyen las fibras secundarias procedentes de puntos opuestos en el ecuador se denominan suturas anterior y posterior (figura 12-5 D). Con esta organización, las fibras del cristalino dispuestas hacia la periferia son cada vez más jóvenes. Conforme el cristalino crece, nuevas fibras

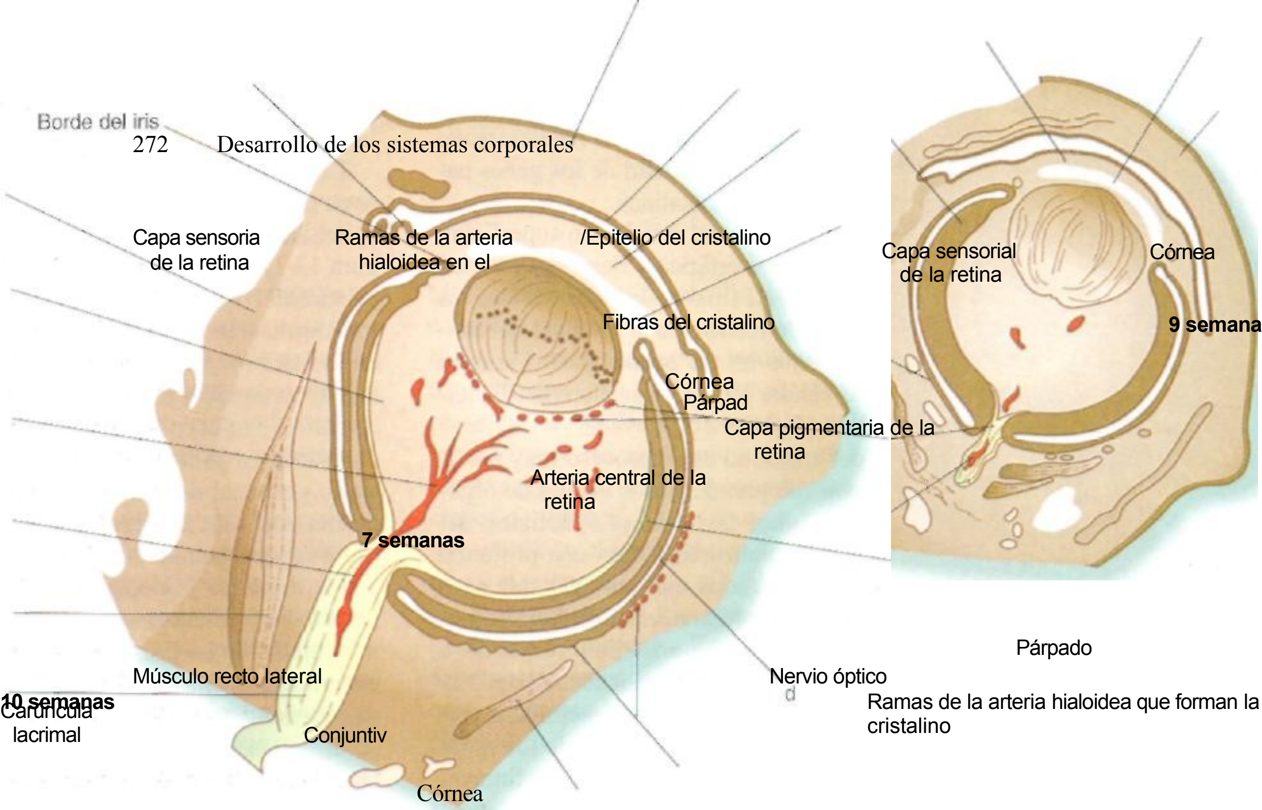

Borde del iris
Capa sensoria de la retina
Ramas de la arteria hialoidea en el
/Epitelio del cristalino
Capa sensorial de la retina
Córnea
Cámara anterior
Fibras del cristalino
9 semanas
Párpad
Córnea
Párpad
Capa pigmentaria de la retina
Arteria central de la retina
7 semanas
Párpado
Músculo recto lateral
Nervio óptico
d
10 semanas
Carúncula lacrimal
Ramas de la arteria hialoidea que forman la cápsula vascular del cristalino
Conjuntiv
Córnea
Arteria central de la retina
Cartílago de la pared nasal de la órbita
Cámara
Cuerpo vitreo
Arteria hialoidea
Capa sensorial de la retina
Arteria central de la retina
Músculo recto interno
Capa pigmentaria e la retina
Nervio óptico
Plexo vascular de la capa coroidea en desarrollo

Figura 12-5 Etapas avanzadas del desarrollo del ojo tomadas de cortes coronales de la cabeza de embriones humanos. A. A las 7 semanas, B. a las 9 semanas, C. a las 10 semanas (modificado de Carlson B: *Patten's foundations of embryology.* 6a. ed„ Nueva York, 1996, McGraw-Hill).

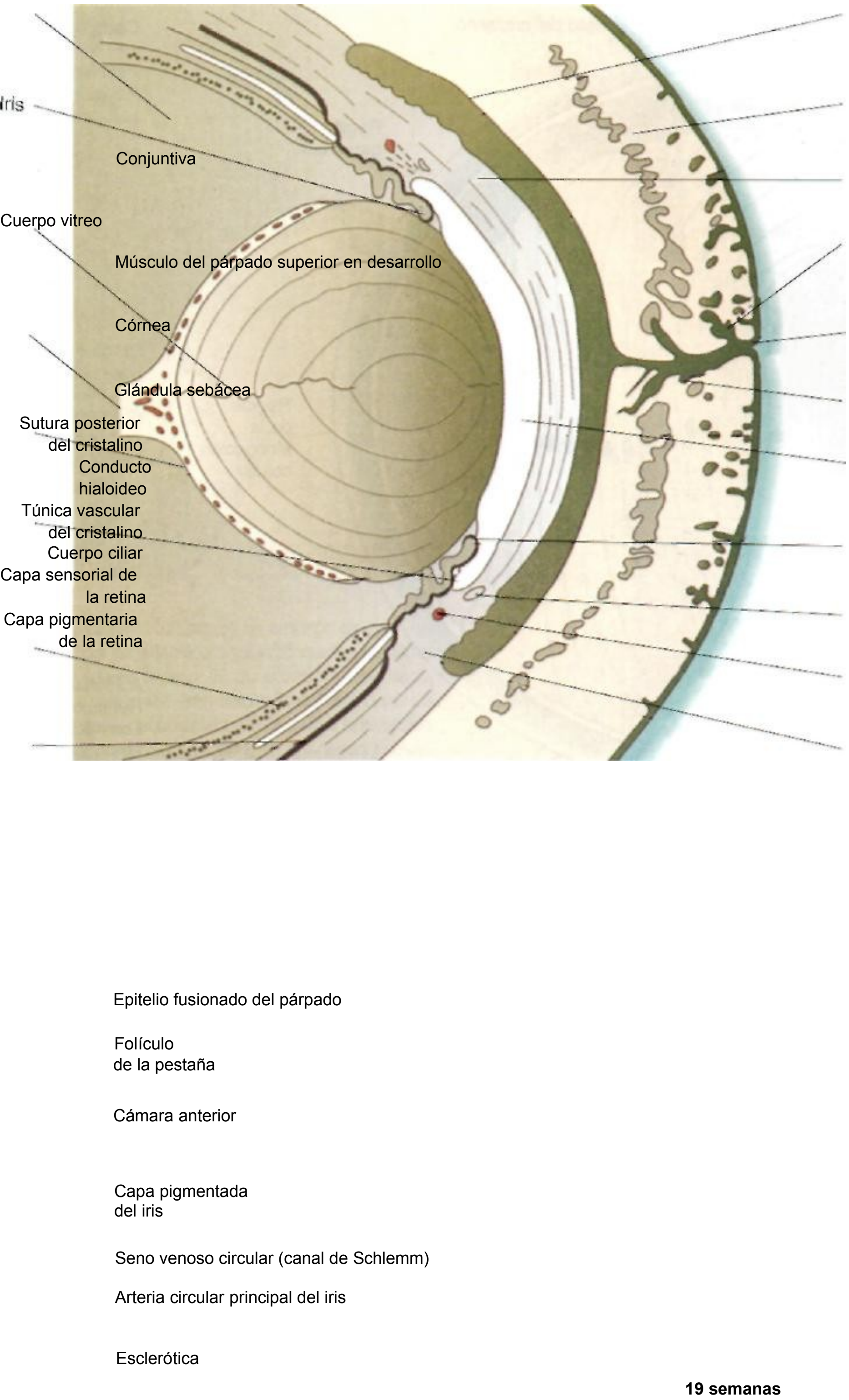

Iris
Conjuntiva
Cuerpo vitreo
Músculo del párpado superior en desarrollo
Córnea
Glándula sebácea
Sutura posterior del cristalino
Conducto hialoideo
Túnica vascular del cristalino
Cuerpo ciliar
Capa sensorial de la retina
Capa pigmentaria de la retina
Epitelio fusionado del párpado
Folículo de la pestaña
Cámara anterior
Capa pigmentada del iris
Seno venoso circular (canal de Schlemm)
Arteria circular principal del iris
Esclerótica
19 semanas

Figura 12-5 *(continuación)* D. A las **19 semanas** (modificado de Carlson B: *Patten's foundations oí embryology.* 6a. ed., Nueva York, 1996, McGraw-Hill).

secundarias se desplazan desde el ecuador hacia la corteza externa.

Las proteínas cristalinianas muestran un patrón y una secuencia de aparición muy característicos; las proteínas alfa cristalinianas aparecen en primer lugar en las células epiteliales que aún no se han diferenciado desde el punto de vista morfológico. La síntesis de las proteínas betacristalinia-nas se ve cuando las fibras comienzan a alargarse, en tanto que la expresión de las de tipo gamma se ve restringida hasta la etapa final de la diferenciación de las células. Cada grupo de proteínas cristalinianas está compuesto por varios miembros; sus patrones de activación y de acumulación son diferentes (algunos de los miembros de una familia se activan de forma coordinada). Los patrones de expresión de las proteínas cristalinianas varían considerablemente de una especie a otra. Se supone que estas proteínas facilitan la transparencia óptica del cristalino para permitir la transmisión de suficiente luz, pero todavía quedan muchos detalles por conocer.

Durante gran parte de su vida, el cristalino se encuentra bajo la influencia de la retina. Después de la inducción del cristalino, las secreciones de la retina, de las cuales el **factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF)** es un componente primordial, se acumulan en el humor vitreo por detrás del lente y estimulan la formación de las fibras del cristalino. Un ejemplo evidente de la influencia constante de la retina en la morfología del cristalino se observa cuando se rota a un cristalino en desarrollo de manera que su polo anterior quede mirando hacia la retina. Muy pronto, y se supone que bajo la influencia de las secreciones retinianas, las células epiteliales bajas del antiguo polo anterior comienzan a alargarse y a formar un juego adicional de fibras del cristalino (figura 12-7). En el lado corneal del cristalino rotado se forma un nuevo epitelio. Estas adaptaciones estructurales son evidencias asombrosas de la existencia de un mecanismo que asegura la alineación correcta entre el cristalino y el resto del sistema visual durante todo el desarrollo.

Formación de la córnea

La formación de la córnea es el resultado del último gran suceso inductivo que tiene lugar durante la formación del ojo (figura 12-2), en el cual la vesícula del cristalino actúa sobre el ectodermo que cubre su superficie. El resultado de

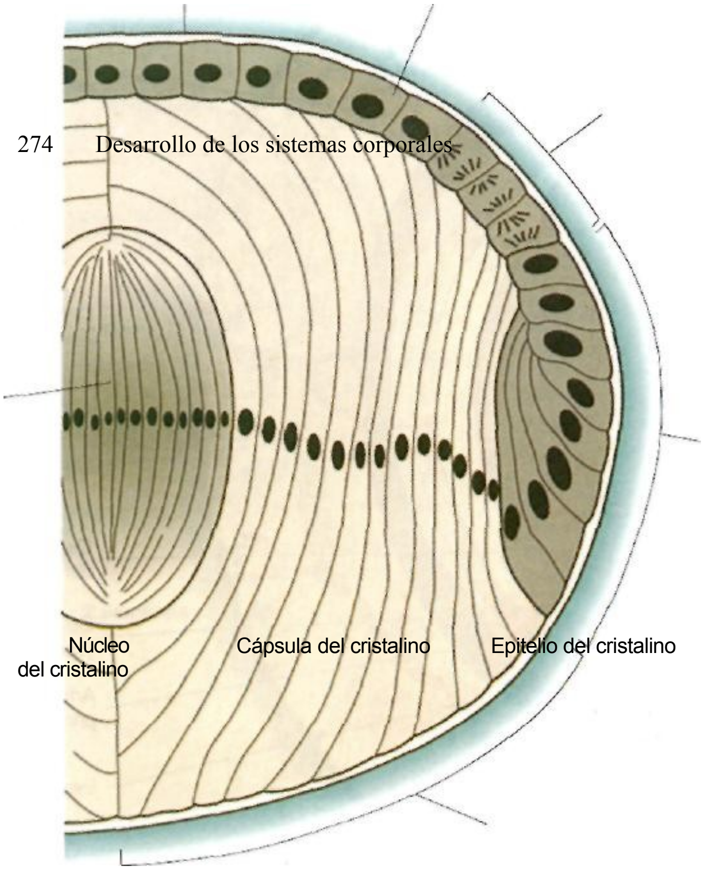

Núcleo del cristalino
Cápsula del cristalino
Epitelio del cristalino
Características morfológicas
Basófilas
Retículo endoplásmico rugoso
Las células se multiplican
Región germinal
Región de la elongación celular
El volumen celular aumenta Los núcleos se agrandan Los nucléolos se agrandan Aumenta la población de los ribosomas Las células ya no se multiplican
Acidófilas
Retículo endoplásmico liso Los núcleos se reducen Los nucléolos se reducen Los ribosomas se fragmentan
Región de las fibras maduras del cristalino

Figura 12-6 Organización del cristalino de los vertebrados. Conforme el cristalino crece, las células epiteliales de la región germinal dejan de dividirse, se alargan y se transforman en las células fibrosas del cristalino que producen las proteínas cristalinas (tomado de Papaconstantinou J: *Science,* 156: 338-346, 1967).

esta inducción es la transformación de un ectodermo de superficie típico, que consta de una capa basal de células cuboideas y un peridermo superficial, con una estructura transparente en varias capas con una matriz extracelular compleja y aporte de células procedentes de varias fuentes.

La influencia inductiva del cristalino estimula un cambio en las células ectodérmicas básales. Aumenta su altura, en gran parte como resultado de la elaboración de organclos secretorios (por ejemplo, el aparato de Golgi) en sus extremos básales. Conforme estos cambios van completándose, las células comienzan a segregar colágenos de los tipos I, II y IX para formar el **estroma primario de la córnea** (figura 12-8).

Desde el estroma primario, las células de la cresta neural situadas alrededor de la cúpula óptica migran en dirección central entre éste y la cápsula del cristalino. Si bien la morfología de estas células durante esta migración es mesenquima-tosa, una vez que han terminado su viaje se transforman en el epitelio cuboide llamado **endotelio corneal.** En este punto la córnea primitiva consta de: 1) un epitelio externo, 2) un estroma primario aún acelular y 3) un endotelio interno.

Después de que el endotelio de la córnea ha formado una capa continua, sus células sintetizan grandes cantidades de ácido hialurónico y lo segregan hacia el estroma primario. Debido a sus pronunciadas características hidrofílicas, el **ácido hialurónico** hace que el estroma primario se hinche de gran manera. Esto crea el sustrato apropiado para la segunda oleada migratoria de las células hacia la córnea en desarrollo (figura 12-9). Estas células, también derivadas de la cresta neural, son de naturaleza fibroblástica; migran y pro-liferan en los espacios ricos en ácido hialurónico localizados entre las capas de colágeno en el estroma corneal primario. La fase migratoria de las células del estroma corneal primario cesa cuando éstas comienzan a producir grandes cantidades de **hialuronidasa,** que degrada gran parte del ácido hialurónico que existe en el estroma primario. En otras partes del embrión (por ejemplo, la yema de la extremidad), también hay una estrecha correlación entre las cantidades elevadas de ácido hialurónico y la migración celular y una detención de la migración cuando éste se elimina. Con la eliminación del ácido hialurónico, disminuye el grosor de

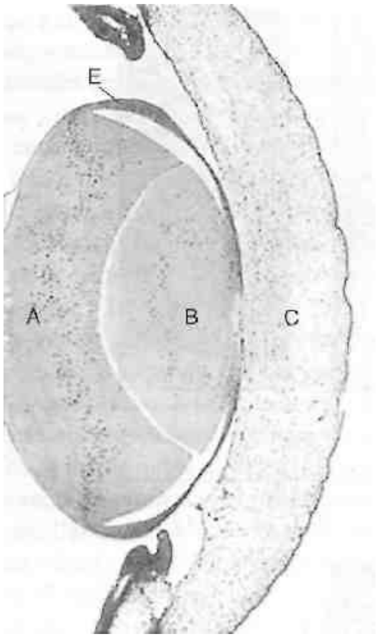


Figura 12-7 Corte a través del cristalino de un embrión de pollo de 11 días. A los 5 días, la posición del cristalino se invirtió quirúrgicamente de manera que las células del epitelio anterior (£) quedaron mirando hacia el cuerpo vitreo y la retina. Las que antes eran células epiteliales bajas se alargaron para formar nuevas fibras del cristalino *I/\).* Debido a la inversión de la polaridad de la zona ecuatorial del cristalino, se añadieron nuevas células epiteliales por encima de la masa original de fibras del cristalino (6) sobre la cara corneal del lente invertido. C: córnea (tomado de DeHaan RL, Ursprung H, eds.: *Organogénesis,* Nueva York, 1965, Holt, Rinehart, Winston).

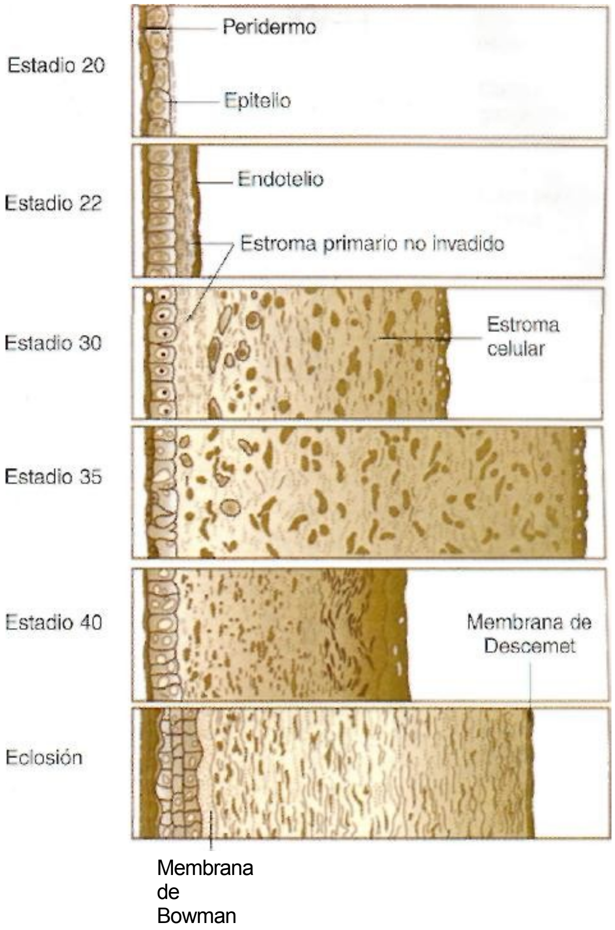


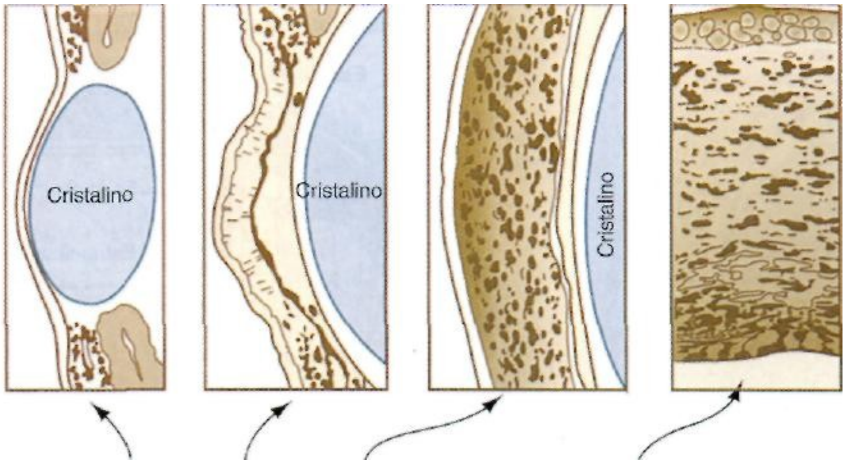
Figura 12-8 Etapas (Hamburger-Hamilton) de la formación de la córnea en el embrión de pollo (basado en estudios de Hay DE, Revel JP: *Monogr Devel Biol* 1: 1-144, 1969).

la córnea. Una vez que los fibroblastos migratorios se han asentado, se considera que el estroma corneal primario se ha transformado en **estroma secundario.**

Los fibroblastos del estroma secundario contribuyen a la organización de la córnea mediante la secreción de fibras de colágeno hacia la matriz estromal. No obstante, tanto las células epiteliales como las endoteliales de la córnea continúan segregando grandes capas de matriz acelular. Estas secreciones proporcionan las capas que constituyen la córnea madura, a saber, desde afuera hacia dentro: 1) epitelio externo, 2) **membrana de Bowman,** 3) estroma secundario, 4) **membrana de Descemet** y 5) endotelio corneal (figura 12-8).

Los cambios finales del desarrollo de la córnea incluyen la formación de un trayecto transparente carente de distorsiones ópticas, a través del cual la luz entra en el ojo. Uno de los cambios principales es un gran aumento de la transparencia, es decir, una mayor capacidad de transmisión de la luz desde cerca del 40% hasta cerca del 100%. Esto se logra eliminando casi toda el agua del estroma secundario. La eliminación inicial del agua tiene lugar con la degradación de la mayor parte del ácido hialurónico que, como ya se dijo, es hidrofílico. La segunda fase está mediada por la **tiroxina,** que es liberada en la sangre por la glándula tiroides en desarrollo. Esta hormona tiroidea actúa sobre el endotelio corneal haciéndole bombear sodio desde el estroma secundario hacia la cámara anterior. Las moléculas de agua siguen a los iones de sodio y así se logra una forma efectiva de deshidratación del estroma corneal. La función de la glándula tiroides en este proceso queda demostrada de dos modos: cuando se trasplantan glándulas tiroides relativamente desarrolladas en las membranas extraembrionarias de embriones jóvenes de pollo y se permite que la hormona tiroidea llegue a la circulación embrionaria a través de los vasos sanguíneos que irrigan a las membranas **(membrana corioalantoidea),** tiene lugar la deshidratación prematura de la córnea. A la inversa, la aplicación de inhibidores tiroideos retrasa el aclaramiento de la córnea.

El otro suceso tardío en la córnea es un pronunciado cambio en su radio de curvatura con relación a la de todo el globo ocular. Este cambio morfogenético, que comprende numerosos sucesos mecánicos (incluida la presión del líqui-


Cristalino
Cristalino
Cristalino

| i i i i
| i i i i
| i i i i
| i i i i
| ¡ i i ¡
| ¡ r

20

25

30

35

40

45

Estadio

Hialuronidasa

Compactación

Deshidratación

Metacromasia

Pred
omini
o de
la
sínte
sis

Trans
paren
cia

de

hialuronid

asa

Invasión

A Hinchazón

En

dot

elio

Estrom
a
primario
-
colágen
o
epitelial

Estroma
secundario -

colágeno
mesenquimatoso

Predominio de la síntesis del
glucosaminoglicano sulfatado

3,5 4 5 6 7 8 10 12 14 16 18

Días de incubación

Figura 12-9 Principales acontecimientos en la morfogénesis de la córnea del embrión de pollo (basado en Toóle BR Treistad RL: *Dev Biol* 26:28-35, 1971; y en los estudios de Hay ED, Revel JP: *Monogr Devel Biol* 1: 1-144,1969).

do infraocular) permite que la córnea junto con el cristalino deje pasar los rayos luminosos hacia la retina. Si se desarrollan irregularidades en la curvatura de la córnea durante su morfogénesis final, el individuo sufre de **astigmatismo,** que causa distorsiones de la imagen visual.

Retina y otros derivados de la copa óptica

Mientras que se desarrollan el cristalino y la córnea, están sucediendo cambios profundos en la copa óptica (figura 12-1). La capa interna de la copa se engruesa y las células epiteliales comienzan un largo proceso de diferenciación en neuronas y en células fotorreceptoras de la retina neural. La capa externa de la copa óptica sigue siendo relativamente delgada y termina por convertirse en la **capa pigmentaria de la retina** (figura 12-5). Al mismo tiempo, los labios externos de la copa óptica experimentan una transformación en el iris y el cuerpo ciliar, implicados en el control de la cantidad de luz que entra al ojo y en la curvatura del cristalino, respectivamente.

La retina neural es una estructura de múltiples capas y su desarrollo embrionario sólo puede apreciarse después de comprender su estructura adulta (figura 12-10). Cuando se ve un corte transverso de la retina al microscopio se observan franjas alternantes claras y densas que corresponden respectivamente a capas ricas en núcleos y en prolongaciones celulares. La vía sensorial de la retina neural es una cadena de tres neuronas que la cruzan en todo su espesor. El primer elemento de la cadena es la célula fotorreceptora, que puede ser un **bastón** o un **cono.** Un rayo de luz que entra al ojo pasa por todo el espesor de la retina neural hasta que incide sobre el segmento externo de un cono o un bastón (fotorreceptor) situados en la capa más externa de la retina. El núcleo del cono y del bastón estimulados de la célula está localizado en la **capa nuclear externa.** Las células fotorreceptoras emiten una prolongación hacia la **capa plexiforme externa,** donde hacen sinapsis con una prolongación de una célula bipolar localizada en la **capa nuclear interna.** La otra prolongación de la neurona bipolar se introduce en la **capa plexiforme interna** y hace sinapsis con la tercera neurona de la cadena: la **célula ganglionar.** Los cuerpos de éstas últimas, localizados en la **capa de células ganglionares,** emiten largas prolongaciones que se desplazan por la capa más interna **de fibras nerviosas** hacia su lugar de salida del ojo, el nervio óptico, a través del cual llegan al cerebro.

Si todas las señales luminosas se procesaran sólo a través de las series sencillas de tres eslabones de neuronas de la retina, la agudeza visual sería mucho menor de lo que en realidad es. Para el momento en que un patrón visual se almacena en la corteza visual del cerebro ya han tenido lugar muchos niveles de integración. El primero está en la retina neural. En las uniones sinápticas tanto en las capas plexiformes interna como externa de la retina, están implicadas otras células como las **horizontales** y las **amacrinas** (figura 12-10) en la redistribución horizontal de una señal visual sencilla. Esto facilita la integración de los componentes de un patrón visual. Otro tipo importante de células de la retina es la **célula glial de Müller,** que emite prolongaciones a casi todas las capas de la retina y parece desempeñar una función similar a la de los astrocitos en el sistema nervioso central.

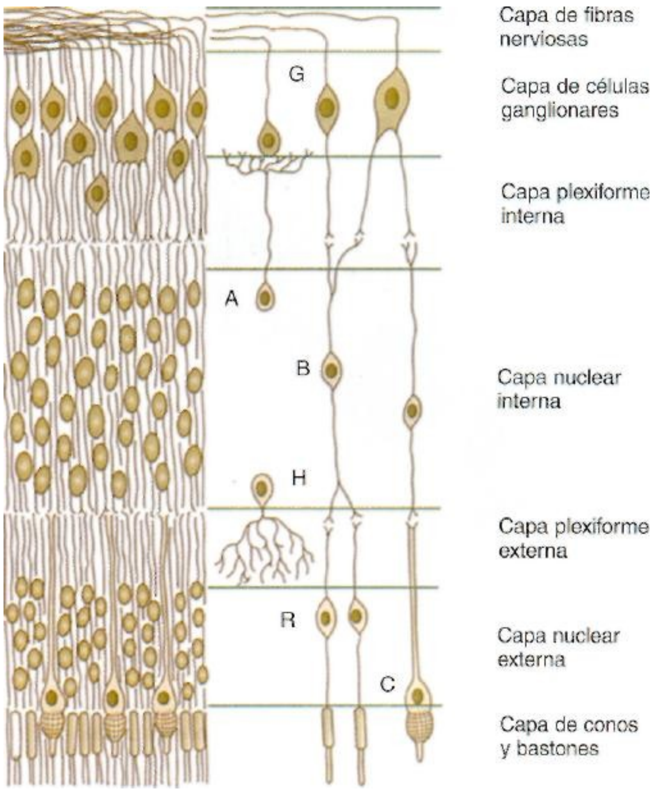


Figura 12-10 Organización tisular y celular de la retina neural del feto humano. *A:* célula amacrina, *B:* célula bipolar, C: cono, G: célula ganglionar, *H:* célula horizontal, *R:* bastón.

Retina neural

Desde el epitelio columnar original de la capa sensorial interna de la copa óptica (figura 12-5), el primordio de la retina neural adopta la forma de un epitelio columnar engrosado y seudoestratificado con gran actividad mito tica organizado de manera similar al del tubo neural. Durante las primeras etapas del desarrollo de la retina, su polaridad se fija de acuerdo con la misma secuencia axial que se observa en las extremidades (capítulo 9). Primero se fija el eje nasotemporal (anteroposterior) y a continuación el eje dorsoventral. Por último, se establece la polaridad radial.

Conforme aumenta el número de células de la retina inicial, comienza la diferenciación de los tipos celulares. Hay dos gradientes principales de diferenciación en la retina: el primero sigue un trayecto aproximadamente lineal desde las capas internas hasta las externas de la retina; el segundo se desplaza en dirección horizontal desde el centro hasta la periferia.

La diferenciación del primer gradiente comienza con la aparición de las células ganglionares y la definición precoz de la capa ganglionar (figura 12-11). A medida que las células ganglionares se diferencian, la actividad del gen **Notch** impide la diferenciación de las que las rodean. Una de las funciones principales de este gen es mantener las poblaciones celulares en un estado indiferenciado hasta que aparecen las señales locales correspondientes para que sigan diferenciándose. Con la diferenciación posterior de las células horizontales y amacrinas, se forman las capas nucleares interna y externa. A medida que las células del interior de las capas nucleares emiten sus prolongaciones, las capas plexiformes interna y externa se definen mejor. Las neuronas bipolares, los conos y los bastones son los últimos en diferenciarse, y así termina el primer gradiente.

El gradiente horizontal de diferenciación de la retina neural se basa en la distribución desde el centro hacia la periferia de la retina de la expresión del primer gradiente vertical (figura 12-12). La retina no puede crecer hacia dentro. Así, durante la fase de crecimiento en el ojo humano (o durante la vida en el caso de los animales que crecen continuamente, como los peces), las células precursoras inmaduras de la retina situadas a lo largo del borde de la retina experimentan mitosis formando un anillo concéntrico en expansión constante en la zona periférica de la retina. Dentro del anillo de mitosis tiene lugar la diferenciación, de una manera muy similar a la del gradiente vertical.

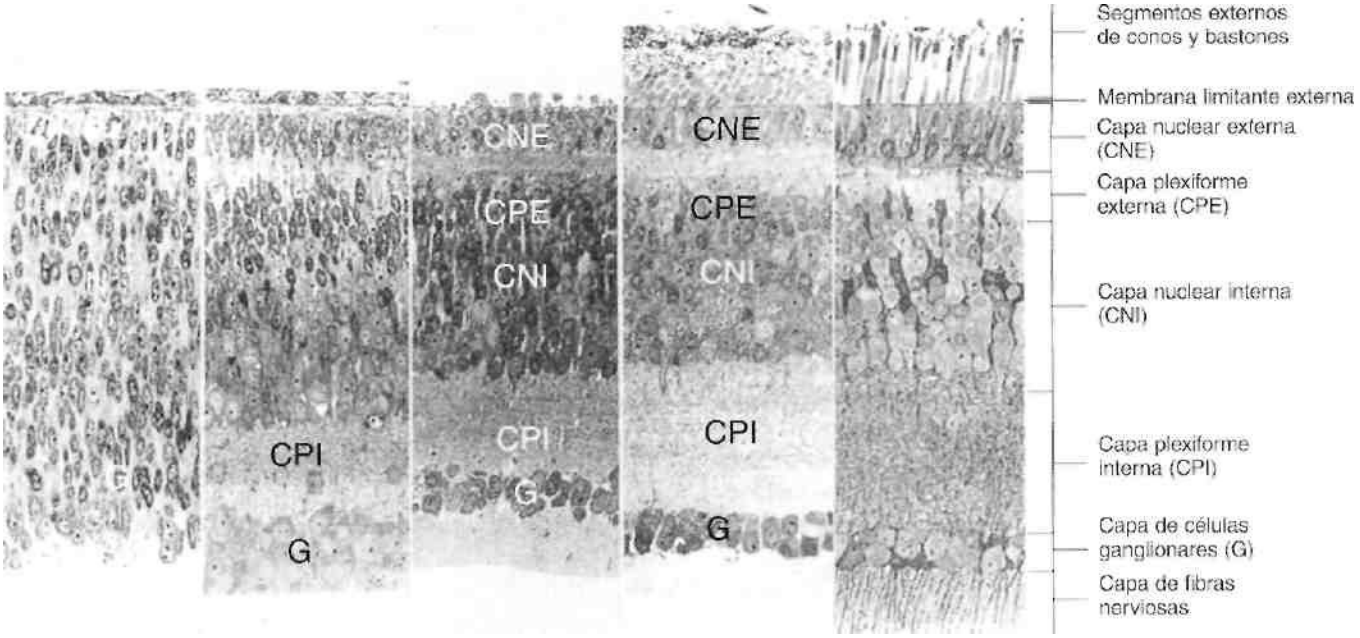

CNE
CPE
CNI
CPI
G
CNE
CPE
CNI
CPI
G
CPI
G
Segmentos externos de conos y bastones
Membrana limitante externa
Capa nuclear externa (CNE)
Capa plexiforme externa (CPE)
Capa nuclear interna (CNI)
Capa plexiforme interna (CPI)
Capa de células ganglionares (G)
Capa de fibras nerviosas

Figura 12-11 Desarrollo progresivo de las capas de la retina en el embrión de pollo. En el extremo izquierdo, la capa de células ganglionares comienza a formarse a partir de la amplia capa de neuroblastos (A/). Con el tiempo, otras capas van tomando forma hasta que todas las de la retina están representadas (a *la derecha)* (tomado de Sheffield J, Fischman D: *Zeitschr fZellforsch* 194:405-418, 1970).

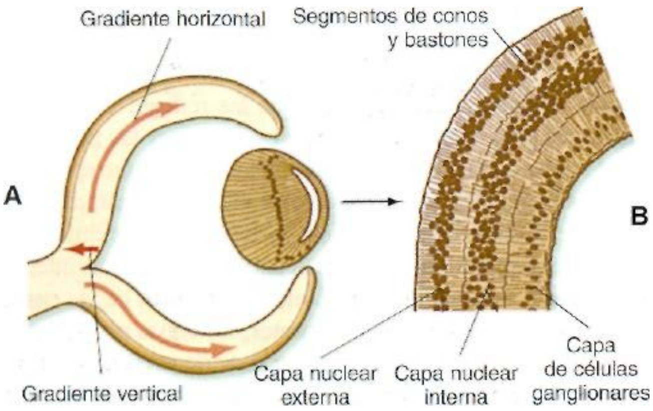

Gradiente horizontal
Segmentos de conos y bastones
A
B
Gradiente vertical
Capa nuclear externa
Capa nuclear interna
Capa de células ganglionares

Figura 12-12 A. Gradientes horizontal y vertical en la diferenciación de las capas de la retina neural, B. segmento de la retina neural embrionaria que muestra las principales capas celulares.

Los experimentos de linajes celulares que implican el uso de trazadores retrovirales u otros (como la peroxidasa del rábano picante) que se introducen en los precursores neuronales de la retina inicial han revelado dos rasgos celulares importantes de diferenciación retiniana. Primero, la progenie de una sola célula marcada se distribuye según un patrón radial notablemente recto que sigue el eje vertical de la diferenciación retiniana. Parece haber muy poca mezcla lateral entre las columnas de las células de la retina (figura 12-13). El segundo rasgo de la diferenciación es que una sola célula precursora marcada puede dar lugar a más de un tipo de célula retiniana diferenciada.

Una etapa más avanzada en la diferenciación retiniana es el crecimiento de los axones desde las células ganglionares a lo largo de la capa más interna de la retina hacia el tallo óptico. Una vez que los axones llegan al tallo óptico, crecen en su interior siguiendo señales emitidas por células que expresan Pax-2, y siguen su curso hacia los centros visuales del cerebro. Durante este crecimiento de los axones, éstos usan varias señales locales y de posición para establecer conexiones muy precisas con el cerebro. Gran parte de la investigación básica sobre el desarrollo de las conexiones entre la retina y el cerebro se ha hecho en embriones de peces y anfibios. En general, lo que hemos aprendido del desarrollo usual de estas especies se aplica al desarrollo del sistema visual humano.

Iris y cuerpo ciliar

La diferenciación del **iris y** del **cuerpo ciliar** tiene lugar en el labio de la copa óptica donde se encuentran las retinas neural y pigmentaria. Más que sensoriales en su función, es-

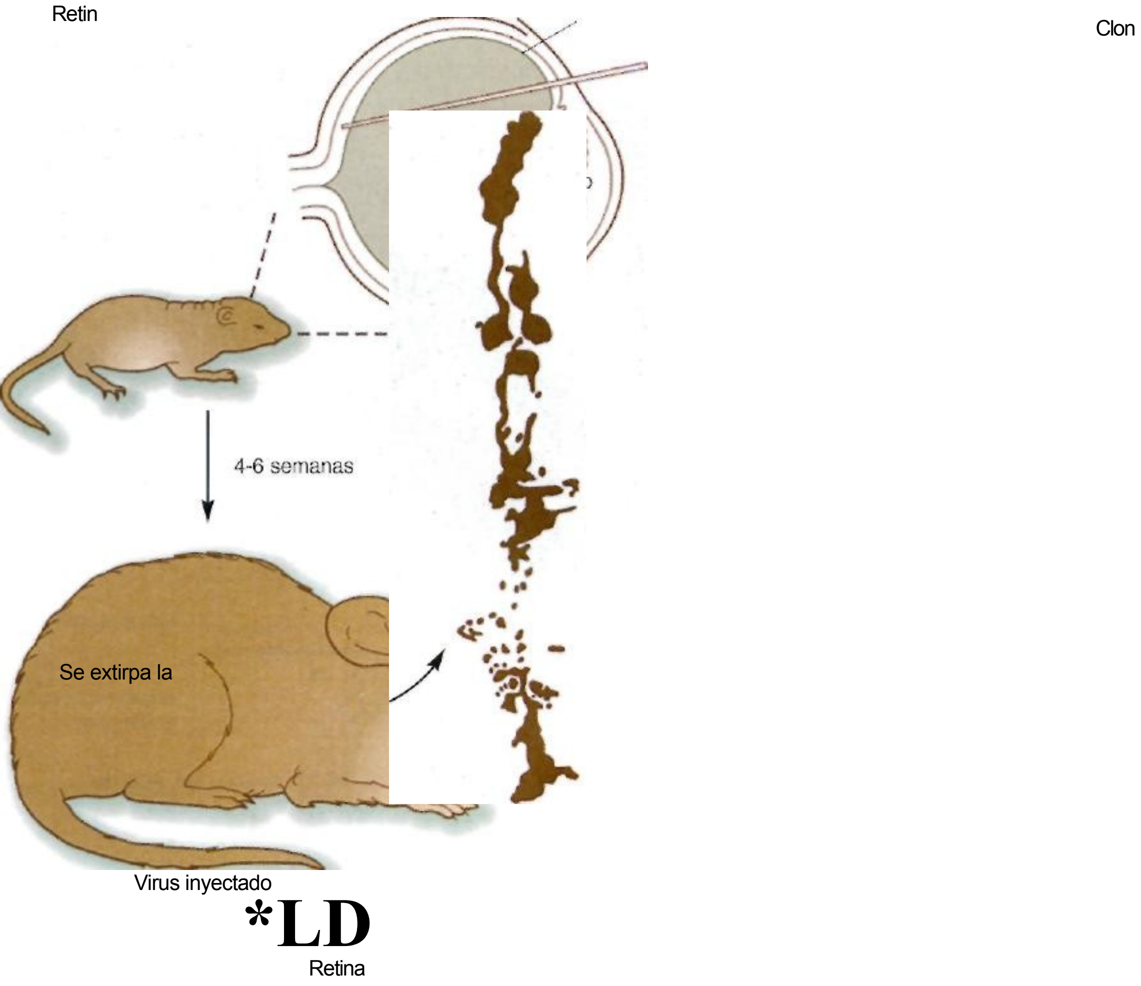


Figura 12-13 Experimento que ilustra los orígenes y los linajes de las células retinianas en la rata. *Arriba,* inyección de un vector retroviral que inocula el gen para la betagalactosidasa en el espacio que queda entre las capas neural y pigmentaria de la retina. Entre 4 y 6 semanas más tarde, se extirparon las retinas, se fijaron y se suscitaron las reacciones his-toquímicas con la actividad de la betagalactosidasa. El dibujo de la derecha muestra un clon vertical de células derivadas de una célula precursora infectada por el virus. Este clon estaba constituido por varios tipos celulares (bastones, una célula bipolar y una célula glial de Müller) (modificado de Turner DL, Cepko CL: *Nature* 328:131-136, 1987).

tas estructuras están implicadas en la modulación de la cantidad y las características de la luz que en último término incide sobre la retina. El iris rodea parcialmente la parte exterior del cristalino y, mediante su contracción o relajación, controla la cantidad de luz que pasa por él. El iris contiene una capa epitelial interna no pigmentada y una capa externa pigmentada que se continúan con las capas neural y pigmentaria de la retina, respectivamente (figura 12-14). El **estroma del iris,** que es superficial a la capa pigmentada externa de esta estructura, se origina en la cresta neural y migra secundariamente hacia el iris. En este estroma se encuentran los primordios de los músculos **esfínter y dilatador de la pupila.** Éstos tienen un origen neuroectodérmico; parecen provenir de la capa epitelial anterior del iris.

Entre el iris y la retina neural se encuentra el cuerpo ciliar, una estructura muscular conectada al cristalino por grupos de fibras radiales que en su conjunto se llaman **ligamen-**

to suspensorio del cristalino. Mediante las contracciones de la musculatura ciliar que actúan a través del ligamento suspensorio, el cuerpo ciliar modula la forma del cristalino para enfocar adecuadamente el estímulo visual en la retina. El desarrollo normal del cuerpo ciliar depende de una presión apropiada del líquido intraocular; si durante el desarrollo del ojo se elimina parte de este líquido, el resultado es un cuerpo ciliar defectuoso.

El color de los ojos es el resultado del nivel y la distribución de la pigmentación del iris. El color azulado del iris de la mayoría de los recién nacidos está causado por la pigmentación intrínseca de la capa pigmentada externa del iris. También aparecen células pigmentarias en el estroma del iris frente al epitelio pigmentario. Cuanto mayor sea la densidad del pigmento en esta área, más marrón será el ojo. La pigmentación definitiva del ojo se desarrolla gradualmente durante los primeros seis a diez meses de vida posnatal.

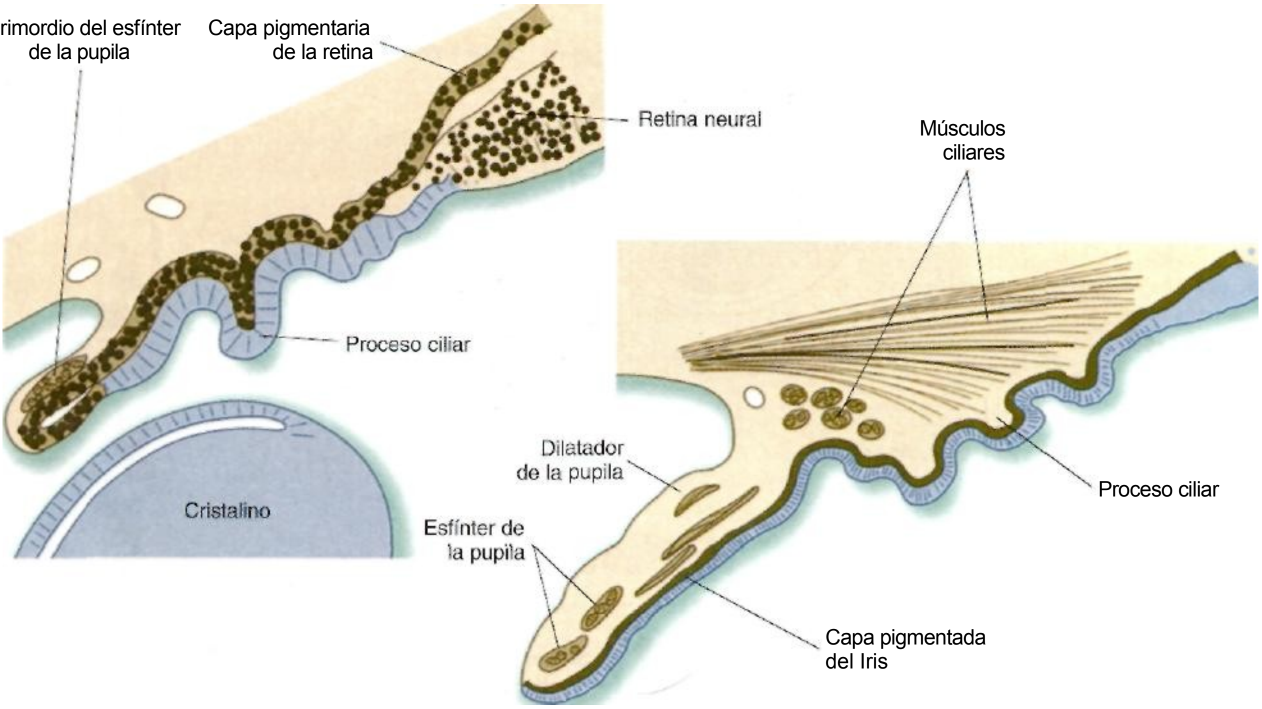


Figura 12-14 Dos etapas (la primera a la izquierda) en el desarrollo del Iris y el cuerpo ciliar, incluidos los músculos esfínter y dllatador de la pupila.

Cuerpo vitreo y sistema de la arteria hialoidea

Al comienzo del desarrollo de la retina, un mesénquima laxo invade la cavidad de la copa óptica y forma una malla laxa de fibrillas junto con una sustancia gelatinosa que llena el espacio que queda entre la retina neural y el cristalino. Este material se llama **cuerpo vitreo.**

Durante gran parte del desarrollo embrionario el cuerpo vitreo es irrigado por la arteria hialoidea y sus ramas (figura 12-15). Esta arteria entra al ojo a través de la fisura coroidea del tallo óptico (figura 12-4), pasa por la retina y el cuerpo vitreo y termina ramificándose en la pared posterior del cristalino. Conforme avanza el desarrollo, las porciones de la arteria hialoidea que están en el cuerpo vitreo (así como sus ramas que irrigan el cristalino) involucionan por apoptosis de sus células endoteliales, lo que deja el **conducto hialoideo.** La parte más proximal del sistema de la arteria hialoidea persiste y forma la **arteria central de la retina** y sus ramas.

Capas coroidea y esclerótica

Fuera de la copa óptica se dispone una capa de células mesenquimatosas, la mayoría de las cuales se origina en la cresta neural. Como respuesta a una acción inductiva del epitelio pigmentario de la retina, estas células se diferencian en estructuras que proporcionan el soporte vascular y mecánico al ojo. Las células más internas de esta capa se transforman en una túnica muy vascularizada llamada **capa coroidea** o **coroides** (figura 12-5 C) y las más externas forman una cubierta blanca de colágeno denso conocida como **esclerótica.** La esclerótica opaca forma la cubierta externa y rígida del ojo, y se continúa con la córnea. Los músculos extraoculares, que mueven el globo ocular, se insertan en la esclerótica.

Párpados y glándulas lacrimales

Los párpados comienzan a verse durante la séptima semana como pliegues de piel que se forman excéntricamente de la córnea (figuras 12-5 y 12-16 A). Una vez que su formación ha comenzado, crecen rápidamente sobre el ojo hasta que se encuentran y se fusionan hacia el final de la novena semana (figura 12-16 B). La fusión es transitoria y sólo implica a las capas epiteliales de los párpados, lo que da como resultado una lámina epitelial común entre ellas. Antes de que los párpados vuelvan a abrirse, las pestañas y las pequeñas glándulas situadas a lo largo del borde palpebral comienzan a diferenciarse de la lámina epitelial común. Aunque al sexto mes pueden observarse signos de laxitud de la unión epitelial de los párpados, la reapertura de éstos sólo se produce bien entrado el séptimo mes de la gestación.

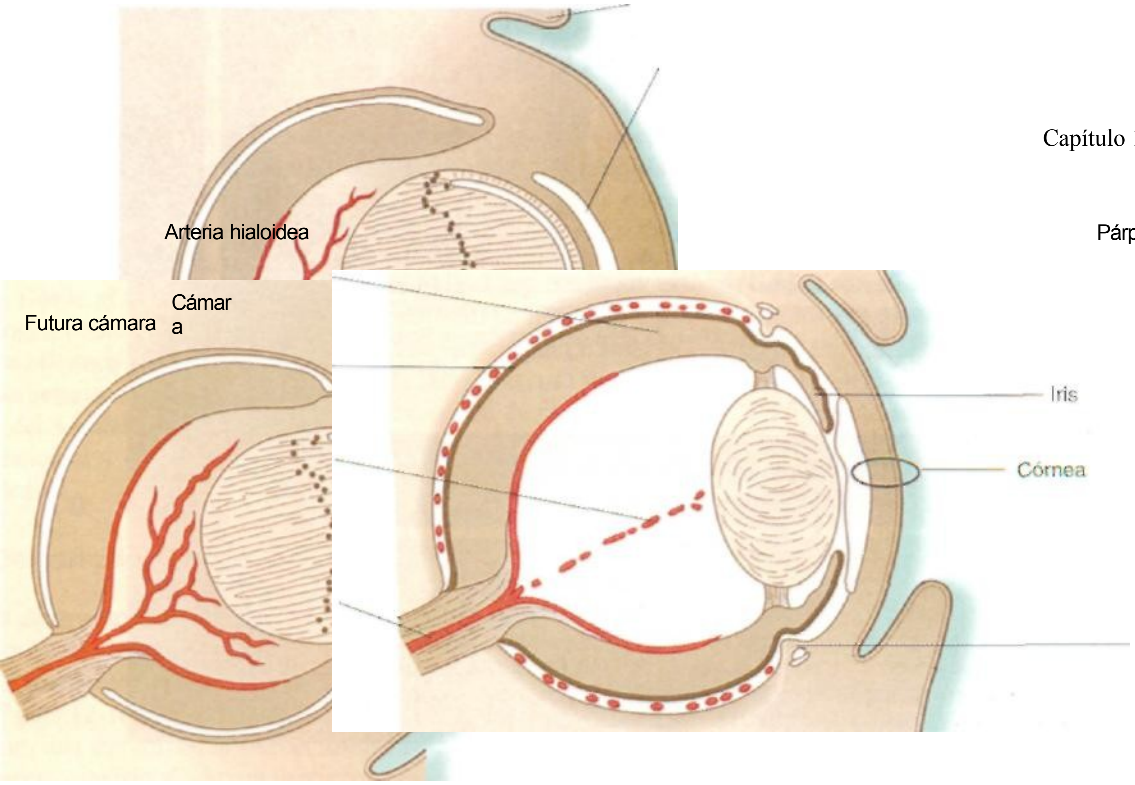

Arteria hialoidea
Párpado
Futura cámara
Cámara
Iris
Córnea
Cuerpo ciliar
Retina neural
Capa pigmentaria de la retina
Restos de la arteria hialoidea
Arteria central de la retina

Figura 12-15 Etapas del desarrollo y la regresión de la arteria hialoidea en el ojo embrionario.

El espacio que queda entre la cara anterior del globo ocular y los párpados se conoce como **saco conjuntival.** En la fase de fusión de los párpados y a partir del ectodermo lateral superficial comienzan a crecer múltiples yemas epiteliales. Éstas formarán las glándulas lacrimales, las cuales producirán una secreción acuosa que baña la superficie externa de la córnea. Esta secreción pasa hacia la fosa nasal a través del **conducto nasolacrimal** (capítulo 13). Las glándulas lacrimales no están del todo desarrolladas al nacimiento, y los neonatos no tienen lágrimas cuando lloran; éstas comienzan a producirse hacia las seis semanas.

A pesar de los múltiples tipos de malformaciones del ojo y el sistema visual, la incidencia de los tipos más frecuentes de estos defectos es bastante baja. En la correlación clínica 12-1 se dan ejemplos de algunas de las diferentes malformaciones oculares.

OÍDO

El oído es una estructura compleja compuesta por tres partes principales: el oído externo, el medio y el interno. El **oído externo** consta del **pabellón** (oreja), el **meato auditivo externo** (conducto auditivo externo) y las capas externas de la **membrana timpánica** (tímpano); su principal función es la de un aparato de captación del sonido. El oído medio actúa como un dispositivo de transmisión; esta función la cumple la cadena de los tres huesecillos del oído medio, que conectan la cara interna del tímpano con la ventana oval del oído interno. Otros componentes del oído medio son la cavidad **(cavidad timpánica),** la trompa **auditiva** (trompa de Eustaquio), la musculatura del oído medio y la cara interna de la membrana timpánica. El oído interno contiene el aparato sensitivo primario, que participa tanto en la audición

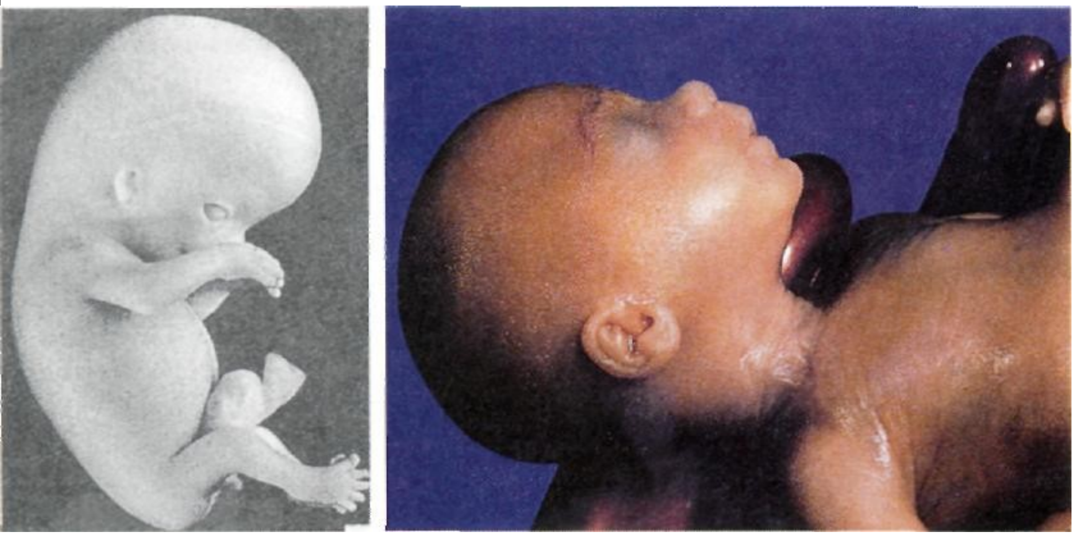


Figura 12-16 A. Cabeza de un embrión humano de aproximadamente 47 días de vida. Han comenzado a formarse los párpados superiores e inferiores. El pabellón auricular todavía tiene implantación baja y no ha terminado de formarse. B. Embrión humano de 5 1/2 meses de vida (longitud coronilla-rabadilla 200 mm). Los párpados superiores e inferiores están fusionados y el pabellón auricular está mejor formado. Nótese el mentón pequeño (A. tomado de Streeter G: *Carnegie contributions to embryology.* No. 230, 165-196, 1951; B. EH 1196 de la Pattern Embryological Collection de la Universidad de Michigan, cortesía de A. Burdi, Ann Arbor, Michigan).

CORRELACIÓN CLÍNICA 12-1

Malformaciones congénitas del ojo

ANOFTALMÍA Y MICROFTALMÍA

La anoftalmía, ausencia de ojo, es muy infrecuente y por lo común puede atribuirse a la falta de formación de la vesícula óptica. Puesto que esta estructura actúa como el disparador de la inducción de gran parte del posterior desarrollo del ojo, no se realizan muchas de las interacciones inductivas locales implicadas en la formación de las estructuras oculares. La microftalmía, que puede ir desde un globo ocular más pequeño de lo normal hasta uno casi vestigial, puede deberse y asociarse con defectos genéticos (por ejemplo, aniridia) u otras causas, entre las cuales se incluyen las infecciones intrauterinas (figura 12-17 A).

COLOBOMA DEL IRIS

La falta de cierre de la fisura coroidea del iris durante la sexta o la séptima semanas da como resultado su persistencia como un defecto denominado coloboma del iris (figura 12-17 B). La localización de los colobomas del iris (característicamente en la posición 5 del reloj en el ojo derecho y en la 7 en el izquierdo) marca la situación de la fisura coroidea embrionaria.

CATARATA CONGÉNITA

La catarata es una afección que se caracteriza por la opacidad del cristalino. Las cataratas congénitas, que son más una displasia que una malformación estructural, se hicieron notorias como parte de la tríada de defectos que resultan de la exposición del embrión al virus de la rubéola.

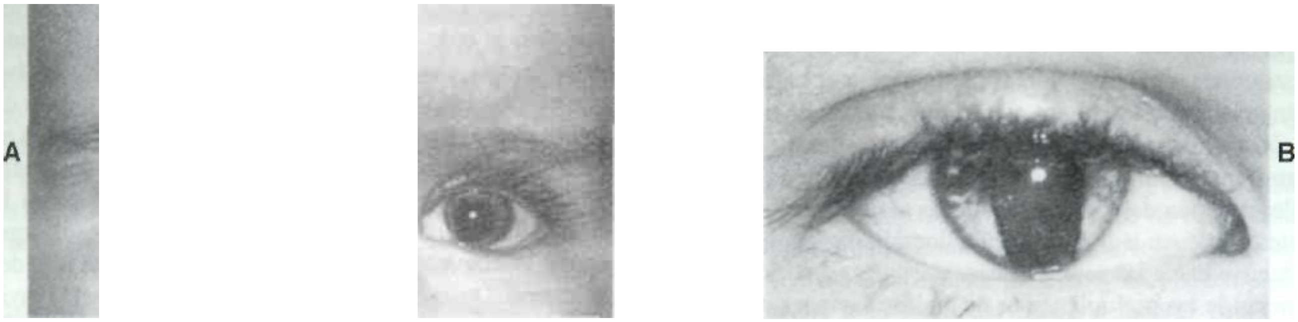


Figura 12-17 A. Microftalmía del ojo derecho; B. Coloboma congénito del iris. La fisura se encuentra en la región del cierre de la fisura coroidea (A. tomado de Smith B: *Ophthalmic plástic and reconstructive surgery,* vol. 2, San Luis, 1987, Mosby. B, Tomado de Newell F: *Ophthalmology: principies and concepts,* San Luis, 1986, Mosby).

como en el equilibrio. Estas funciones las cumplen respectivamente la **cóclea** (o caracol) y el **aparato vestibular.**

Desde el punto de vista embriológico, el oído tiene un origen doble. El oído interno surge a partir de una plácoda ectodérmica engrosada localizada en el rombencéfalo. Las estructuras del oído medio y del externo derivan del primer y del segundo arcos branquiales y de la primera hendidura branquial y de la bolsa faríngea que son estructuras intermedias.

Desarrollo del oído interno

El desarrollo del oído comienza con la inducción inicial sobre el ectodermo superficial, primero a cargo de la notocorda (cordamesodermo) y después del mesodermo paraxial (figura 12-18). Estas dos inducciones preparan al ectodermo para una tercera, en la cual el rombencéfalo induce al ectodermo superficial adyacente para que se engruese y forme la **plácoda ótica** (figura 12-19). Al final de la cuarta semana y posiblemente bajo la influencia del **FGF-3** segregado por el rombencéfalo adyacente, la plácoda ótica se invagina, después se separa del ectodermo de la superficie para formar la **vesícula ótica** u **otocisto.** Ya desde las etapas más incipientes del desarrollo del otocisto, la expresión de ciertas moléculas presagia la formación de derivados morfológicos específicos del otocisto.

Pronto, la vesícula ótica comienza a alargarse y forma una región dorsal vestibular y una región ventral coclear (figura 12-20 A). El gen par *homeobox, Pax-2,* tiene una gran participación en el desarrollo inicial de la vesícula ótica; si no se expresa, no se forman la cóclea ni el ganglio espiral. Bastante pronto surge el **conducto endolinfático** en forma de una proyección digitiforme corta que surge de la superficie dorsomedial del otocisto (figura 12-20 B). El FGF-3 secretado por los rombómeros 5 y 6 parece ser necesario para el desarrollo normal del conducto endolinfático. Cerca de la quinta semana, la aparición de dos crestas en la porción vestibular del otocisto presagia la formación de dos **canales semicirculares** (figura 12-20 C). Conforme estas crestas se expanden hacia los lados, un área de muerte celular programada situada en la cresta convierte las estructuras digitiformes densas en canales al producirse una zona de reabsorción (figura 12-20 C). Los precursores epiteliales de los canales semicirculares expresan los factores de transcripción de los genes portadores de los *homeobox* **Nkx5-1 y Nkx5-2.** Si estos genes se inactivan en los ratones, no se forman los canales semicirculares. Así, el desarrollo de las dos partes principales del oído interno está bajo controles genéticos separados: Pax-2 para la porción auditiva (cóclea) y Nkx5 para la porción vestibular (canales semicirculares). La parte coclear del otocisto comienza a crecer en forma espiroidea; a las ocho semanas ha realizado una vuelta comple-

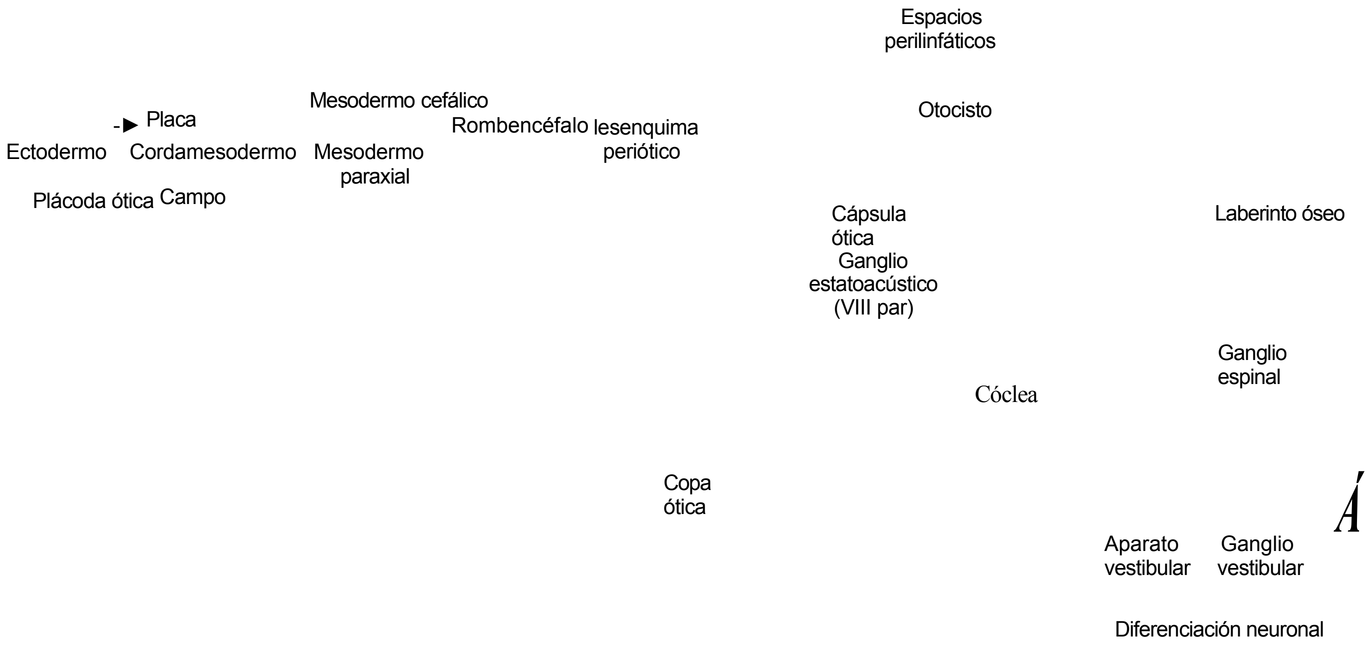


Figura 12-18 Diagrama de flujo de los principales sucesos inductivos y transformaciones tlsulares que tienen lugar en el desarrollo del oído. Las flechas de color se refieren a los sucesos inductivos (basado en McPhee JR, van de Water TR. En Jahn AF, Santos-Sacchi J, eds.: *Physiology of the ear,* Nueva York, 1988, Raven, págs. 221-242).

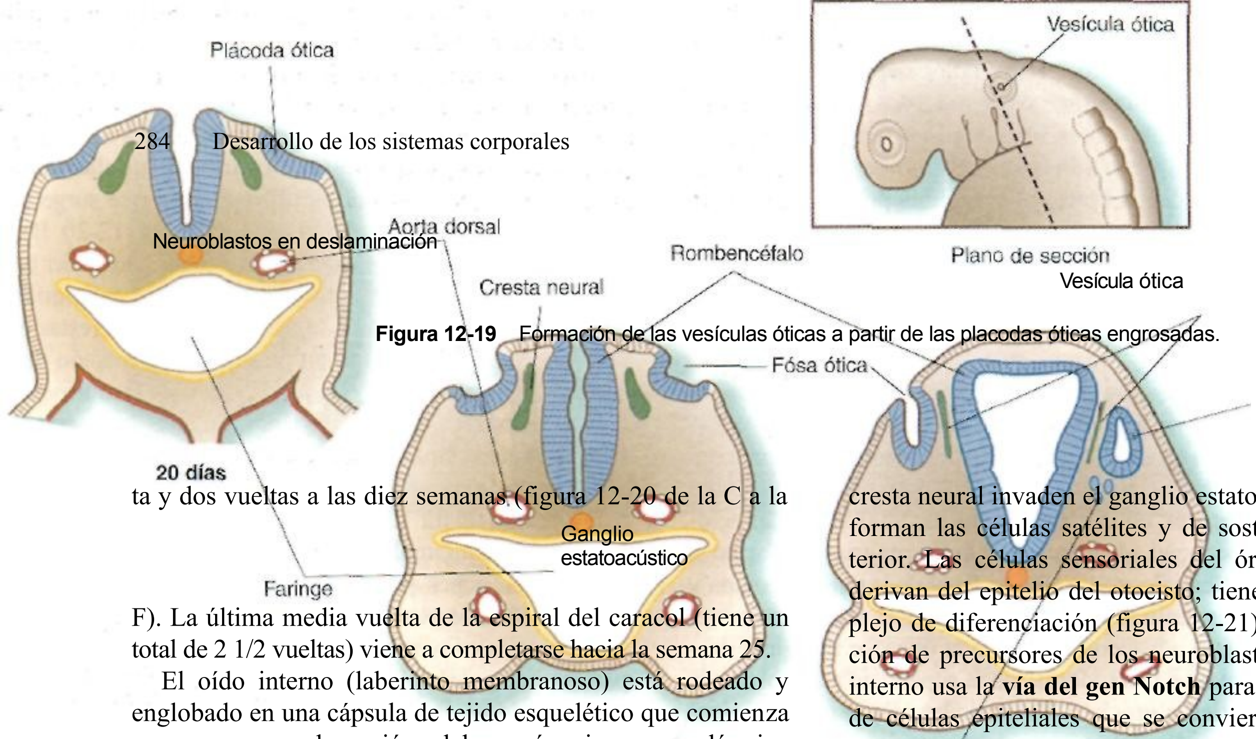


Figura 12-19 Formación de las vesículas óticas a partir de las placodas óticas engrosadas.

ta y dos vueltas a las diez semanas (figura 12-20 de la C a la F). La última media vuelta de la espiral del caracol (tiene un total de 2 1/2 vueltas) viene a completarse hacia la semana 25.

El oído interno (laberinto membranoso) está rodeado y englobado en una cápsula de tejido esquelético que comienza como una condensación del mesénquima mesodérmico alrededor del otocisto en desarrollo a las seis semanas de gestación. El proceso de englobamiento del otocisto comienza con una inducción del mesénquima circundante por parte del epitelio del otocisto (figura 12-18). Esta inducción estimula a las células mesenquimatosas, sobre todo de origen mesodérmico, para que formen una matriz cartilaginosa (a partir de la octava semana). El cartílago capsular sirve después como un molde para la formación posterior del laberinto óseo verdadero. La conversión del laberinto cartilaginoso en óseo se produce ente las 16 y las 23 semanas de gestación.

Las neuronas sensoriales que componen el VIII par craneal (en especial el **ganglio estatoacústico)** proceden de células que migran desde una porción de la pared interna del otocisto (figura 12-19). La parte coclear **(ganglio espiral)** del VIII par se origina en estrecha asociación con las células sensoriales (que en su conjunto reciben el nombre de **órgano de Corti)** que se desarrollan en la cóclea. Células de la cresta neural invaden el ganglio estatoacústico en desarrollo y forman las células satélites y de sostén que están en su interior. Las células sensoriales del órgano de Corti también derivan del epitelio del otocisto; tienen un patrón muy complejo de diferenciación (figura 12-21). Al parecer, la generación de precursores de los neuroblastos sensoriales del oído interno usa la **vía del gen Notch** para controlar la proporción de células epiteliales que se convierten en neuroblastos de una forma similar a la que se describió para la diferenciación de las células ganglionares en la formación inicial de la retina (pág. 277). Como sucede en otros sistemas sensoriales, unos controles muy finamente regulados del desarrollo aseguran el acople preciso entre las células sensoriales destinadas a recibir las ondas de sonido en diferentes frecuencias o la información de posición y las neuronas que transmiten las señales al cerebro.

Desarrollo del oído medio

La formación del oído medio guarda una estrecha relación con los procesos del desarrollo de los dos primeros arcos branquiales (capítulo 13). Tanto la **cavidad del oído medio** como la **trompa auditiva** proceden del crecimiento de la primera bolsa faríngea, llamada **surco (o evaginación)**

tubotimpánico (figura 12-22). Este origen asegura que toda la cavidad del oído medio y la trompa auditiva estén tapizados por un epitelio derivado del endodermo.

Hacia el final del segundo mes del embarazo, el extremo ciego del surco tubotimpánico (bolsa faríngea 1) se aproxima a la porción más interna de la primera hendidura faríngea. No obstante, estas dos estructuras aún están separadas por una masa de mesenquima. Más adelante, el epitelio endodérmico del surco tubotimpánico se adosa al revestimiento ectodérmico de la primera hendidura faríngea, aunque siempre estarán separados por una delgada capa de mesodermo. Esta estructura contiene tejidos de las tres capas germinales y se convierte en la **membrana timpánica** (tímpano). Durante la vida fetal, un hueso de forma anu-

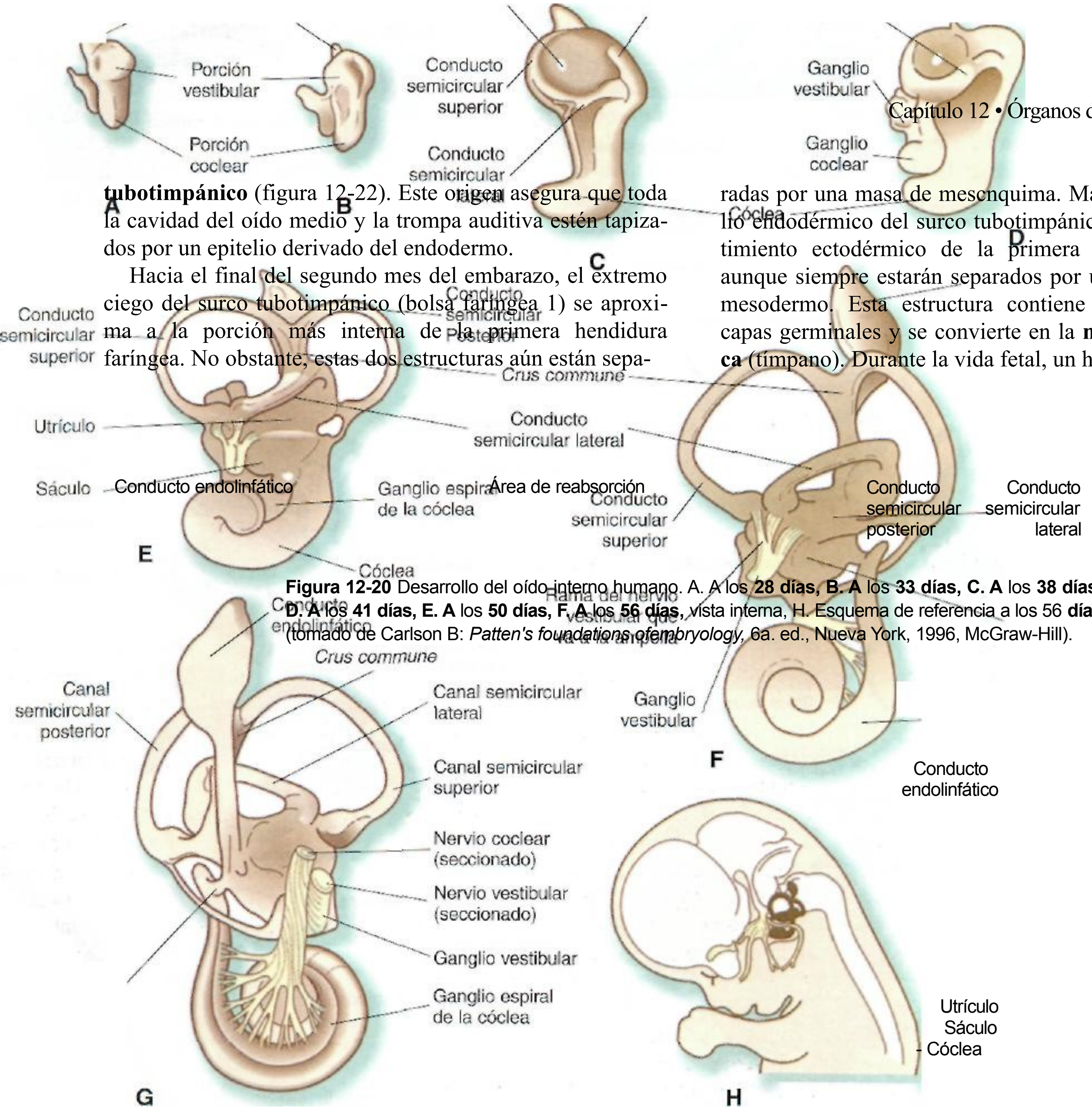
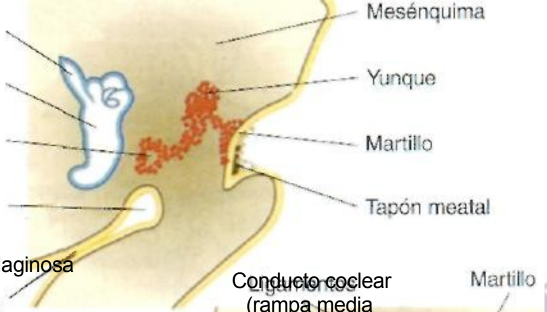

Porción vestibular
Porción coclear
A
B
Conducto semicircular superior
Conducto semicircular lateral
C
Ganglio vestibular
Ganglio coclear
Cóclea
D
Conducto semicircular posterior
Conducto semicircular superior
Utrículo
Sáculo
Conducto endolinfático
Ganglio espiral de la cóclea
Área de reabsorción
Cóclea
E
Crus commune
Conducto semicircular lateral
Conducto semicircular superior
Conducto semicircular posterior
Conducto semicircular lateral
Rama del nervio vestibular que va a la ampolla
Ganglio vestibular
F
Conducto endolinfático
Conducto endolinfático
Crus commune
Canal semicircular posterior
Canal semicircular lateral
Canal semicircular superior
Nervio coclear (seccionado)
Nervio vestibular (seccionado)
Ganglio vestibular
Ganglio espiral de la cóclea
G
H
Utrículo
Sáculo
Cóclea
Conducto de reunión

Figura 12-20 Desarrollo del oído interno humano. A. A los **28 días, B. A** los **33 días, C. A** los **38 días, D. A** los **41 días, E. A** los **50 días, F. A los 56 días,** vista interna, H. Esquema de referencia a los 56 **días** (tomado de Carlson B: *Patten's foundations ofembryology,* 6a. ed., Nueva York, 1996, McGraw-Hill).


Mesénquima
Yunque
Martillo
Tapón meatal
Martillo

3 meses

Concha cartilaginosa

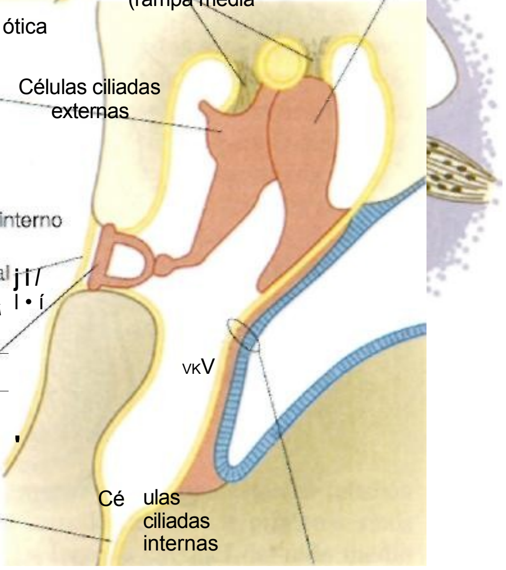
Pared de la vesícula ótica

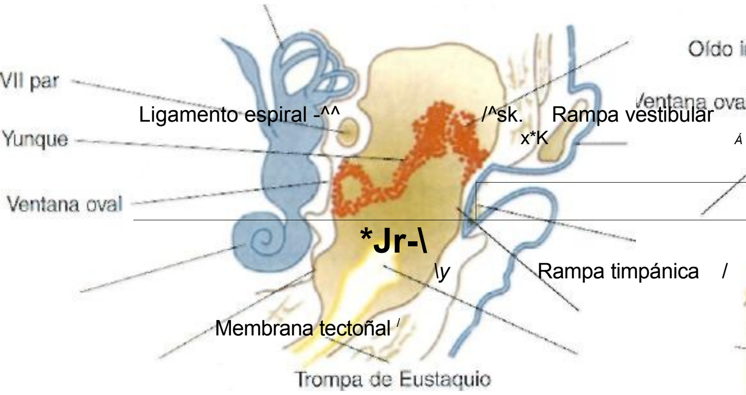
Conducto coclear

Membrana vestibular

Conducto coclear (rampa media

Células ciliadas externas


Ligamentos


VII par
Yunque
Ventana oval
Yunque
Oído interno
Ventana oval
Trompa de Eustaquio

Ligamento espiral -^^

/^sk.

x*K

Rampa vestibular

j I /

l • í

VKV

***Jr-**

\y

Rampa timpánica /

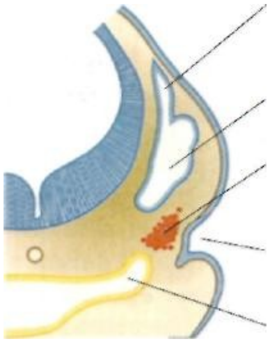
Membrana tectoñal

Cé ulas ciliadas internas

5 meses

Tardío

Figura 12-21 Cortes transversales del órgano de Corti en desarrollo.



Conducto endolinfático

Conducto endolinfático

Membrana timpánica

Primordio del oído interno

Primordio del oído interno

Primordio de los huesecillos del oído medio

Estribo

Primordio de la cavidad

Trompa auditiva (de Eustaquio

Hendidura faríngea 1

Bolsa faríngea 1

Canal semicircular

Martill

Estribo Tapón meatal

Oído

Membrana timpánica

Trompa de

Cavidad timpánica

Eustaquio

Figura 12-22 Etapas del desarrollo del oído medio.

Cóclea

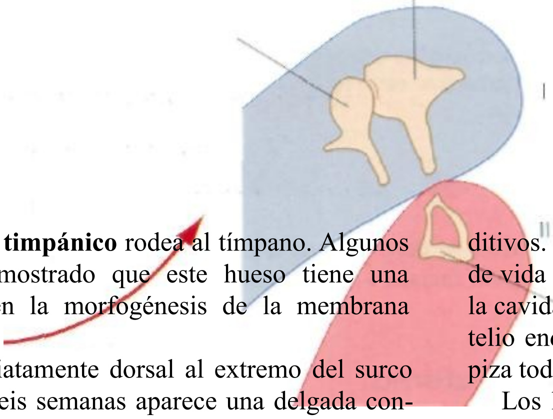
Ventana redonda

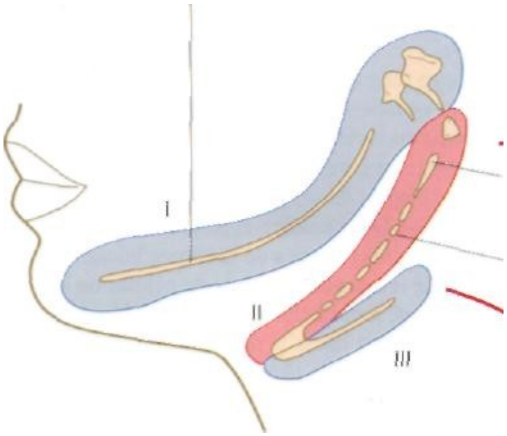
lar denominado **anillo timpánico** rodea al tímpano. Algunos experimentos han demostrado que este hueso tiene una participación activa en la morfogénesis de la membrana timpánica.

En posición inmediatamente dorsal al extremo del surco tubotimpánico, a las seis semanas aparece una delgada condensación de mesénquima derivado de la cresta neural que gradualmente va adoptando la forma de los huesecillos del oído medio. Estos huesecillos, que descansan en un lecho de tejido conectivo embrionario muy laxo, se extienden desde la capa interna del tímpano hasta la ventana oval del oído interno. Aunque la cavidad del oído medio está rodeada por el hueso temporal en desarrollo, el futuro antro del oído medio permanece lleno de mesénquima laxo casi hasta el final del embarazo. Durante el octavo y el noveno meses, gracias a la muerte celular programada y a otros procesos de reabsorción, la cavidad se va formando, lo que deja a los huesecillos del oído medio suspendidos en su interior. Al nacimiento puede haber restos del tejido conectivo del oído medio que limitan la libertad de movimiento de los huesecillos auditivos. La total movilidad se adquiere hacia los dos meses de vida extrauterina. La desaparición del tejido conectivo de la cavidad del oído medio coincide con la expansión del epitelio endodérmico del surco tubotimpánico, que al final tapiza toda la cavidad del oído medio.

Los huesecillos auditivos tienen un origen doble. Según los datos de la anatomía comparada, el **martillo** y el **yunque** proceden del mesodermo del primer arco branquial, en tanto que el **estribo** se origina en el mesodermo del segundo arco (figura 12-23). No obstante, se ha propuesto una segunda hipótesis basada en estudios realizados en sujetos con ciertos trastornos genéticos, según la cual sólo la cabeza del martillo y el cuerpo del yunque provienen del mesodermo del primer arco y el resto de estos dos huesos más el estribo se originan en el segundo arco.

Dos músculos ayudan a modular la transmisión de los estímulos auditivos a través del oído medio. El **músculo tensor del tímpano,** que está insertado en el martillo, se deriva del mesodermo del primer arco y, en consecuencia, está inervado por el nervio trigémino (V par). El **músculo esta-**





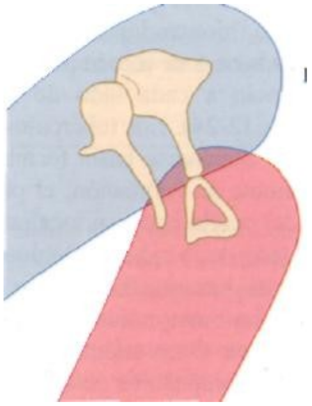


Figura 12-23 Dos teorías sobre la formación de los huesecillos del oído medio. Según la teoría tradicional, el martillo y el yunque se derivan del primer arco, y el estribo del segundo. De acuerdo con una teoría alternativa basada en datos patológicos, partes del martillo y el yunque también pueden provenir del segundo arco (basado en McPhee JR, van de Walter TR. En Jahn AF, Santos-Sacchi J, eds.: *Physiology of the ear,* Nueva York, 1-988, Raven, págs. 221-242).

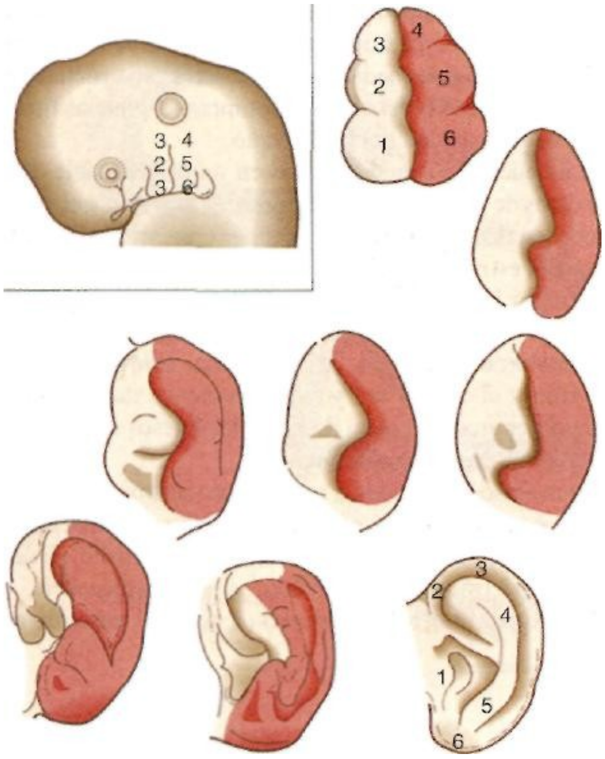


Figura 12-24 Etapas del desarrollo del oído externo. Los componentes derivados del arco mandibular (I) no están sombreados; los derivados del arco hioideo (II) sí lo están.

pedio se inserta en el estribo, se origina en el segundo arco y está inervado por el nervio facial (VII par), que inerva a los derivados de ese arco.

Desarrollo del oído externo

El oído externo (pabellón) se deriva de tejido mesenquimatoso de los dos primeros arcos branquiales que flanquean la primera hendidura faríngea (hiomandibular). Durante el segundo mes, tres masas nodulares de mesénquima **(tubérculos auriculares)** se forman a cada lado de la primera hendidura faríngea (figura 12-24). Los tubérculos auriculares crecen y terminan por fusionarse hasta formar un oído externo reconocible. Durante su formación, el pabellón se desplaza desde la base del cuello hasta su localización normal en el adulto a cada lado de la cabeza. Debido a su íntima relación con los arcos branquiales y a su complejo origen, el oído externo es un buen indicador del desarrollo anómalo de la región faríngea. Otras anomalías del primero y el segundo arcos suelen acompañarse de malformaciones o mala posición de los pabellones auriculares.

El meato auditivo externo se forma durante el final del segundo mes mediante una invaginación de la primera hendidura faríngea. Al comienzo del tercer mes el epitelio ectodérmico del meato en formación prolifera y constituye una masa sólida de células epiteliales que se llama **tapón meatal** (figura 12-22). Más adelante en el período fetal (a las 28 semanas) un conducto que se forma en el interior del tapón meatal se transforma en la prolongación del meato auditivo externo que va hasta el nivel del tímpano.

El oído externo y el conducto auditivo externo son muy sensibles a los fármacos. La exposición a agentes como estreptomicina, talidomida y salicilatos durante el primer trimestre puede causar agenesia o atresia de estas dos estructuras. Las malformaciones congénitas del oído se discuten en la correlación clínica 12-2.

RESUMEN

- El ojo comienza como una evaginación (surco óptico) de la pared lateral del diencéfalo. El surco se agranda para formar las vesículas ópticas que inducen al ectodermo que las cubre a formar el primordio del cristalino. El tallo óptico, que conecta la copa óptica con el diencéfalo, tiene una hendidura que contiene la arteria hialoidea, la cual irriga al ojo en desarrollo. El gen *homeobox* Pax-6 actúa como gen de control maestro en el desarrollo del ojo.
- Bajo la influencia del Pax-6 se forma el cristalino a partir de un engrosamiento ectodérmico que se invagina para formar la vesícula del lente. Las células de la pared interna de esta vesícula se alargan y sintetizan las proteínas cristalinianas específicas de esta estructura. En el cristalino en crecimiento el epitelio interno forma una masa esférica de fibras del cristalino que tienen forma alargada (células epiteliales). El epitelio anterior del cristalino está compuesto por células epiteliales cuboides. La polaridad global del cristalino se encuentra bajo la influencia de la retina.
- La córnea se forma gracias a la inducción hecha por el cristalino sobre el epitelio superficial. Después de la inducción, las células ectodérmicas básales segregan una matriz extracelular que sirve de sustrato para la migración de las células de la cresta neural que forman la capa endotelial de la córnea. Las células endoteliales de la córnea segregan grandes cantidades de ácido hialurónico hacia el interior de la córnea inicial. Esto permite la migración de una segunda oleada de células de la cresta neural hacia la córnea. Estas células similares a fibroblastos segregan fibras de colágeno hacia la densa matriz del estroma corneal. Bajo la influencia de la tirosina, se extrae el agua de la matriz corneal y ésta se vuelve transparente.
- La retina neural se diferencia de la capa interna de la copa óptica. La capa externa forma la capa pigmentaria de la retina. La retina neural es una estructura compleja de múltiples capas en la cual tres capas de neuronas están conectadas por prolongaciones celulares. La diferenciación celular en la retina neural sigue gradientes verticales y horizontales. Las prolongaciones celulares se desprenden de las neuronas de la retina y se van por el tallo óptico a establecer conexiones con los centros visuales localizados en el cerebro.
- El iris y el cuerpo ciliar se forman a partir del borde externo de la copa óptica. En el interior del iris se forman los músculos esfínter y dilatador de la pupila. Los niveles y la distribución del pigmento dentro del iris determinan el color de los ojos. Por

CORRELACIÓN CLÍNICA 12-2

Malformaciones congenitas del oído

El oído está sujeto a una amplia variedad de defectos con base genética que van desde los que afectan la función de las células ciliadas del oído interno hasta las que producen malformaciones macroscópicas del oído medio y del externo, y suelen asociarse con alteraciones genéticas que afectan áreas más extensas de tejidos o regiones craneales. En consecuencia, muchas malformaciones relacionadas con el primero o el segundo arcos branquiales también se acompañan de malformaciones del oído y de disminución de la agudeza auditiva.

SORDERA CONGÉNITA

Muchos trastornos del desarrollo del oído pueden conducir a alteraciones auditivas que afectan a uno de cada mil recién nacidos. Afecciones como la rubéola pueden cursar con anomalías del desarrollo del órgano de Corti que causan sordera del oído interno. Las anomalías de los huesecillos o de los ligamentos del oído medio, que pueden asociarse con anormalidades de los dos primeros arcos, pueden afectar la transmisión del sonido; esto da como resultado sordera del oído medio. La agenesia o las grandes atresias del oído externo pueden causar sordera porque impiden la captación primaria de las ondas sonoras.

La aplicación de los estudios moleculares en el desarrollo del oído interno ha identificado tanto en ratones como en seres humanos varios mutantes del oído interno que pueden cursar con déficit en la audición, el equilibrio o ambos. Estos mutantes, como las mutaciones del Pax-3 que causan variantes del síndrome de Waardenburg (pág. 265), pueden afectar el desarrollo en niveles que van desde la morfogénesis general hasta defectos celulares específicos en el complejo cocleosacular.

ANOMALÍAS DEL PABELLÓN

Debido a los múltiples orígenes de sus componentes, hay una gran variedad de alteraciones en la forma normal del pabellón, que incluyen malformaciones evidentes como los apéndices o los senos auriculares (figura 12-25). Muchas malformaciones del oído externo no tienen importancia funcional pero se asocian con otras anomalías del desarrollo como malformaciones renales o de los arcos branquiales.

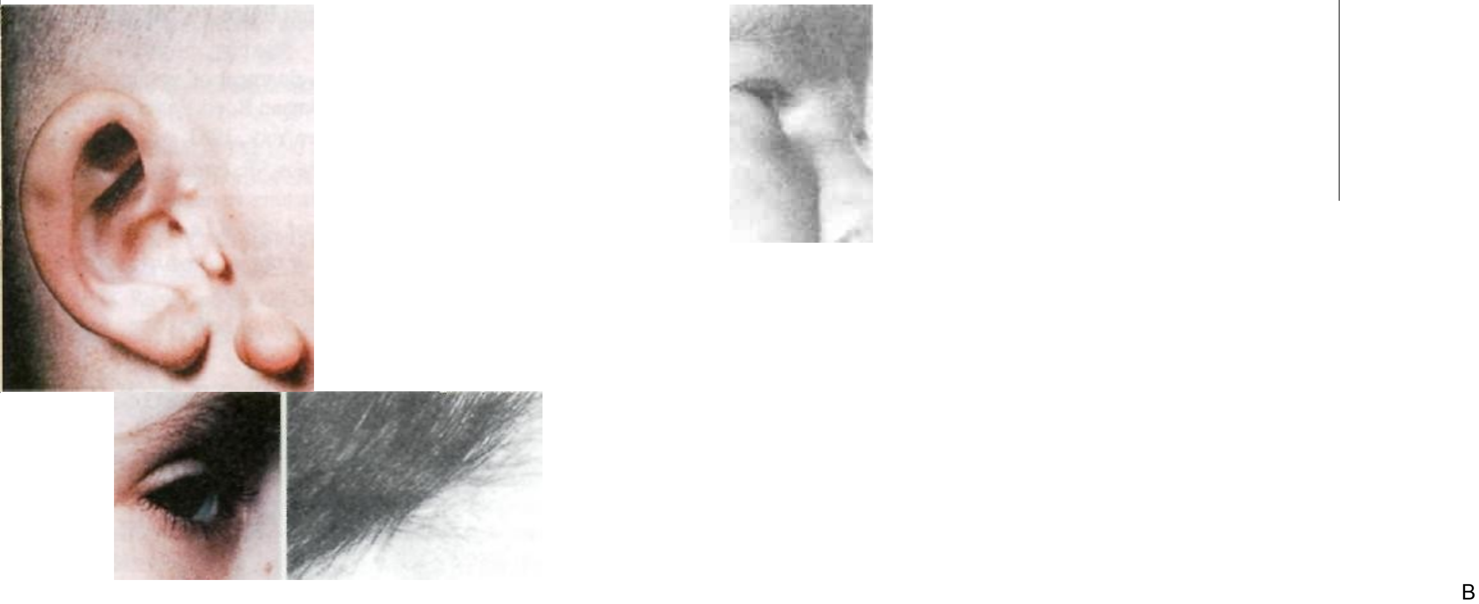


Figura 12-25 A. Anomalías auriculares y tubérculos asociados con el componente del primer arco mandibular (I) del oído externo. B. Anotia. El oído externo está representado sólo por un par de pequeñas tuberosidades (cortesía de M. Barr, Ann Arbor, Michigan).

fuera de la copa óptica, el mesénquima se transforma en una cubierta vascularizada llamada coroides y en la esclerótica, capa compuesta por colágeno resistente. Los párpados comienzan como pliegues de piel que se forman por encima de la córnea y luego se fusionan y cierran los ojos. Los párpados vuelven a abrirse al final del séptimo mes. ■ Durante su desarrollo, los ojos son muy sensibles a varios teratógenos e infecciones intrauterinas. La exposición a estas noxas puede causar microftalmía o cataratas congenitas. La falta de cierre de la fisura coroidea da como resultado el co-loboma.

- El oído interno surge por la inducción que causa el rombencéfalo en desarrollo sobre el ectodermo de superficie. Los pasos en su formación incluyen el engrasamiento del ectodermo (plácoda), la invaginación para formar una vesícula ótica y, más adelante, el crecimiento y la morfogénesis de las porciones auditiva (coclear) y vestibular (canales semicirculares). El desarrollo normal de la cóclea depende de la expresión apropiada del Pax-2, en tanto que para la formación de los canales semicirculares se requiere Nkx5.
- El desarrollo del oído medio está asociado con la primera hendidura faríngea y el primer arco branquial a ambos lados. En la

CASO CLÍNICO

Se pide a una pediatra que examine a un niño pequeño que acaba de llegar de un país en el cual el acceso a los servicios médicos es deficiente. El niño tiene orejas malformadas y de implantación baja, una mandíbula hipoplásica y un profundo déficit auditivo. Los dientes también están mal alineados.

¿Cuál es el denominador común de este grupo de problemas?

La médica también solicitó un estudio de imágenes diagnósticas de los riñones y del tracto urinario del niño. ¿Para qué lo hizo?

cavidad del oído medio (antro timpánico) se forman los huesecillos del oído medio y los músculos que se relacionan con ellos.

- El oído externo surge de seis pequeños nodulos de mesénquima que se forman en el tejido del arco branquial que rodea a la primera hendidura faríngea.
- La sordera congénita puede presentarse después de varias afecciones intrauterinas como la infección por el virus de la rubéola. Las anomalías estructurales del oído externo son comunes.

PREGUNTAS DE REPASO

1. ¿De qué tejido ocular las células derivadas de la cresta neural forman un constituyente importante?
   A. Retina neural
   B. Cristalino
   C. Nervio óptico
   D. Córnea
   E. Ninguno de los anteriores
2. La plácoda ótica surge gracias a mensajes inductivos emitidos por:
   A. El telencéfalo
   B. El rombencéfalo
   C. El infundíbulo
   D. El diencéfalo
   E. El mesencéfalo
3. ¿Cuál de las siguientes moléculas interviene en la dirección de los axones retiñíanos en su avance por el nervio óptico?
   A. Pax-2
   B. FGF-3
   C. Proteína 4 morfogenética ósea
   D. Pax-6
   E. Proteína 7 morfogenética ósea
4. El ectodermo de la superficie recibe el mensaje inductivo de convertirse en epitelio corneal tras una oleada de inducciones que se originan en:
   A. La copa óptica
   B. El cordamesodermo
   C. La vesícula óptica
   D. La vesícula del cristalino
   E. La retina neural
5. El segundo arco branquial contribuye a la formación de:
   A. La cóclea, el lóbulo de la oreja
   B. La trompa de Eustaquio, el yunque
   C. El estribo, el lóbulo de la oreja
   D. La trompa de Eustaquio, el estribo
   E. La vesícula ótica, el estribo

78. Durante un examen médico convencional practicado a un niño se encontró que le faltaba un pequeño segmento en la parte inferior de un iris. ¿Cuál es el diagnóstico, cuál es la base de esta afección y por qué podría este niño ser tan sensible a la luz brillante?
79. ¿Por qué a las personas en ocasiones se les congestiona la nariz cuando lloran?
80. ¿Qué molécula de la matriz extracelular suele asociarse con las migraciones de las células mesenquimatosas y dónde se produce un suceso de este tipo en el ojo en desarrollo?
81. ¿Por que la audición del recién nacido con frecuencia no es tan aguda como lo es unos pocos meses después?
10. ¿Por qué es común que se asocien malformaciones o hipoplasia de la mandíbula con las anomalías de la forma o la implantación de las orejas?

REFERENCIAS

Ahmad I, Zagouras P, Artavanis-Tsakonas S: Involvcment of Noteh-l in mammalian retina! neurogenesis association of Notch-1 activity with both immaturc and tenninally differentiated cells, *Mech Dev*
53:73-85, 1995. ÁJvarez G, Schwarz M, Gruss P Pax-2 in the chiasm, *Cell Tissuc Res*
290:197-200, 1997. Anniko M: Embryonic development of vestibular sense organs and
their innervation. En Romand R, ed. *Development ofauditory and vestibular systems,* Nueva York, 1983, Academic, págs 375-423.
Anson BJ, llanson .IS, Richany SF: Early embryology ofauditory ossicles and associated structures in relation to certain anomalies observed clinically, *Ann Oto! Rbino! Laryngol* 69:427-447, 1960.
Barishak YR: *Embryology of the eye and its adnexae,* Bascl, Suiza,
1992, Karger. Carlson B: *Paiten s foundations of embryology,* 6a. ed., Nueva York,
1996, McGraw-Hill. Corwin J, ed.: Developmental biology of the ear, *Semin Cell Dev Biol*
8:215-284, 1997. Coulombre AJ, Coulombrc JL: The role of intraocular pressure in the
development of the chick eye, III. Ciliary body, *Am J Ophthalmol*
44:85-92, 1957. C'oulombrc JL, Coulombrc AJ: Lens development: fiber elongation
and lens orientation, *Science* 142:1489-1490, 1963. Cvekl A, Piatigorsky J: Lens development and crystallin gene expres-
sion: many roles for Pax-6, *HioEssays* 18:621-630, 1996. DeHaan RL, Ursprung H, eds.: *Organogénesis,* Nueva York, 1965.
Holt. Rinehart, Winston. England M: Life before birth, 2a. ed., 1996, Mosby-Wolfe. Fekete DM Cell fate specification in the inner ear. *Curr Opin Neuro-*
¿10/6:533-541, 1996. Fekete DM *et al.:* Involvement of programmed cell death in morpho-
genesis of the vertébrate inner ear, *Development* 124:2451-2461,
1997. Fini ME, Strissel KJ, West-Mays JA: Perspectives on eye development,
Dev Genet 20:175-185, 1997.

Fritsch B, Barald KF, Lomax MI: Early embryology of the vertébrate ear. En Rubel EW, Popper AN, Fay RR, eds.: *Development ofthe auditory system,* Nueva York, 1997, Springer, págs. 80- 145.

Graw J: Genetic aspects of embryonic eye development in vertebrates, *DevGenet* 18:181-197, 1996.

Hadrys T *et ai:* Nkx5-1 controls semicircular canal formation in the mouse inner ear, *Development* 125:33-39, 1998.

Hanson JR, Anson BJ, Strickland EM Branchial sources of auditory ossicles in man, *Arch Otolaiyngol* 76:200-215, 1962.

Harris WA, Holt CE: Early events in the embryogenesis ofthe vertébrate visual system cellular determination and pathfinding, *Annu Rev Neurosa* 13:155-169, 1990.

Hay ED: Development of the vertébrate cornea, *Int Rev Cytol* 63:263-322, 1980.

Hyatt GA, Dowling JE: Retinoic acid a key molecule for eye and photoreceptor development, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38:1471-1475, 1997.

Jakobiec FA, ed.: Ocular anatomy, *embryology and teratology,* Filadelfia, 1982, Harper & Row.

Lang RA: Apoptosis in mammalian eye development lens morphogenesis, vascular regression and immune privilege, *Cell Death DifferenA* 12-20, 1997.

Lewis WH: Experimental studies on the development of the eye in amphibia. I. On the origin ofthe lens, *Am JAnat* 3:505-536, 1904.

MacDonald R, Wilson SW: Pax proteins and eye development, *Curr Opin Neurokiol* 6:49-56, 1996.

Mallo M: Embryological and genetic aspects of middle ear development, *Int J Dev Biol* 42:11 -22, 1998.

Mann I: *The development ofthe human eye,* 3a. ed., Nueva York, 1964, Gruñe & Stratton.

McKay IJ, Lewis J, Lumsden A The role of FGF-3 in early inner ear development an analysis in normal and kreisler mutant mice, *Dev Biol* 174:370-378, 1996.

McPhee JR, van de Water TR: Structural and functional development ofthe ear. En Jahn AF, Santos-Sacchi J, eds.: *Physiology ofthe ear,* Nueva York, 1988, Raven, págs. 221-242.

Newell F: *Ophtalmology principies and concepts,* San Luis, 1986, Mosby.

Nishimura Y, Kumoi T: The embryologic development ofthe human external auditory meatus, *Acta Otolaryngol* 112:496-503, 1992.

Noden DM, van de Water TR: The developing ear tissue origins and interactions. En Rubén RW *et al:,* eds. *The biology ofchange in otolaryngology,* Amsterdam, 1986, Elsevier Science, págs. 15-46.

Noden DM, van de Water TR: Genetic analysis of mammalian ear development, *Trends Neurosci* 15:235-237, 1992.

O'Rahilly R: The timing and sequence of events in the development of the human eye and ear during the embryonic period proper, *Anat Embryol* 168:87-99, 1983.

Otteson DC *et al.:* Pax2 expression and retinal morphogenesis in the normal and Krd mouse, *Dev Biol* 193:209-224, 1998.

Piatigorsky J: Lens differentiation in vertebrates, *Differentiation* 19:134-153, 1981.

Quinn JC, West JD, Kaufman MH: Genetic background effects on dental and other craniofacial abnormalities in homozygous small eye (Pax6Sey/Pax6Sey) mice, *Anat Embryol* 196:311-321, 1997.

Rubel EW: Ontogeny of auditory system function, *Annu Rev Physiol* 46:213-229, 1984.

Smith B: *Ophtbalmic plástic and reconstructive surgery,* vol. 2, San Luis, 1987, Mosby.

Spemann Fí: Embryonic development and induction, New Haven, Conn, 1938, Yale University.

Stark MR *et al.:* Neural tube-ectoderm interactions are required for trigeminal placode formation, *Development* 124:4287-4295, 1997.

Steel KP, Brown SDM: Genes and deafness, *Trends Genet* 10: 428-435, 1994.

Streeter GC Development of the atiricie in the human embryo, *Contr Embryol Carnegie Inst* 14:111-138, 1922.

Toóle BP, Treistad RL: Hyaluronate production and removal during corneal development in the chick, *Dev Biol* 26:28-35, 1971.

Torres M, Gómez-Pardo E, Gruss P: Pax2 contributes to inner ear patterning and optic nerve trajectory, *Development* 122:3381-3391, 1996.

Traboulsi EJ Developmental genes and ocular mal formation syndromes, *Am J Ophthalmol* 115 105-107, 1993.

van de Water TR: Determinants of neuron-sensory receptor cell interaction during development ofthe inner ear, *Hear Res* 22:265-277', 1986.

Wridc MA: Cellular and molecular features of lens differentiation a review of recent advances, *Differentiation* 61:77-93, 1996.

Xu P-X *et al.:* Mouse Eya homologues ofthe *Drosophila* eyes absent gene require Pax6 for expression in lens and nasal placode, *Development* 124:219-231, 1997.

12)

CABEZA Y CUELLO

La región craneal de los primeros vertebrados constaba de dos componentes principales: 1) un **condrocráneo** asociado con el cerebro y los principales órganos de los sentidos (nariz, ojo, oído) y 2) un **viscerocráneo,** una serie de arcos branquiales (faríngeos) asociados con la región oral y la faringe (figura 13-1 A). Conforme los vertebrados fueron haciéndose más y más complejos, las contribuciones de la cresta neural a la cabeza se volvieron mucho más importantes, y se añadieron a la cara y a muchos huesos dérmicos (de formación intramembranosa) del cráneo **(desmocráneo).** Con la evolución de la cara primitiva, los arcos branquiales más anteriores se transformaron para constituir las mandíbulas superior e inferior así como dos de los huesos del oído medio: el martillo y el yunque. A la par con el aumento en la complejidad de la cara (figura 13-1 B) se produce un aumento correspondiente en la complejidad del prosencéfalo (compuesto por telencéfalo y diencéfalo). Desde los puntos de vista estructural y molecular, la parte rostral de la cabeza muestra características que la diferencian de la región faríngea, como son:

82. La región faríngea y el rombencéfalo muestran una gran segmentación (figura 13-3), mientras que este rasgo es mucho menos evidente en el prosencéfalo y en la parte rostral de la cabeza.
83. La segmentación estructural de la región faríngea se asocia con patrones segmentarios complejos en la expresión de los genes (figura 10-10).
84. La formación del prosencéfalo y de las estructuras asociadas de la parte rostral de la cabeza depende de la acción de genes específicos (por ejemplo, *Lim-1* [figura 4-11], *Emx-1, Emx-2, Otx-1* y *Otx-2)* y con señales inductivas del mesodermo procordal.
85. Gran parte del tejido conectivo y el esqueleto de la parte rostral (estructuras más recientes desde el punto de vista filogenético) deriva de la cresta neural. Las células de la cresta neural también son contribuyentes importantes en la parte ventral de la región faríngea.

En capítulos anteriores se ha descrito con detalle el desarrollo de algunos de los componentes de la cabeza (por ejemplo, el sistema nervioso, la cresta neural y los huesos del cráneo). La primera parte de este capítulo ofrece una visión integrada del desarrollo craneofacial primario para mostrar las interrelaciones de los principales componentes. El resto del capítulo se centra en el desarrollo de la cara, la faringe y el sistema de los arcos faríngeos. En las correlaciones clínicas 13-1 y 13-2, al final del capítulo, se presentan malformaciones asociadas con la cabeza y el cuello.

DESARROLLO INICIAL DE LA CABEZA Y EL CUELLO

El desarrollo de la cabeza y el cuello comienza pronto en la vida embrionaria y continúa hasta la terminación del crecimiento posnatal al final de la adolescencia. La cefalización comienza con el rápido crecimiento del extremo rostral de la placa neural. Muy pronto, el futuro cerebro se convierte en el componente dominante de la región craneofacial. Por debajo del cerebro, la cara -que sólo adquiere su forma tardíamente durante la embriogénesis- está representada por el **estomodeo** (figura 13-2). En el embrión joven el estomodeo está separado del intestino primitivo por la **membrana orofaríngea,** que se rompe hacia el final del primer mes de vida embrionaria (figura 5-28). El estomodeo está rodeado por varios relieves de tejido que forman las estructuras que constituirán la cara (figura 13-5). En la línea mediorrostral se encuentra la prominencia frontonasal, poblada con células mesenquimatosas derivadas del prosencéfalo y algo de la cresta neural del mesencéfalo. A cada lado de esta eminencia las plácodas ectodérmicas nasales aparecen como estructuras con forma de herradura; en cada una de ellas existe un proceso nasal lateral, derivado de la cresta neural del mesencéfalo. En dirección más caudal, el estomodeo está limitado por los procesos maxilar y mandibular, que están llenos de mesénquima derivado de la cresta neural que se origina de los dos primeros rombómeros.

La futura región cervical está formada por las estructuras branquiales, conformadas por una serie de bolsas, arcos y hendiduras faríngeas o branquiales. Muchos componentes de la cara, los oídos y las glándulas de la cabeza y el cuello proceden de la región branquial. Otras estructuras evidentes

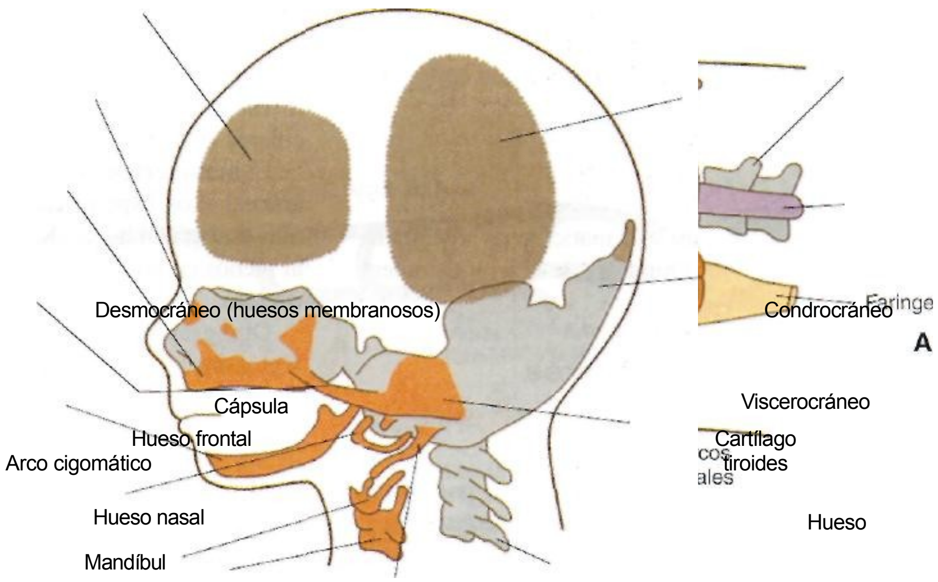

Desmocráneo (huesos membranosos)
Condrocráneo
Faringe
A
Capa ótica
Vértebras
Cápsula
Viscerocráneo
Hueso frontal
Cartílago tiroides
Apófisis estiloides
Arco cigomático
Notocorda
Hueso nasal
Hueso
Mandíbul
Maxilar
Anillo
Hueso occipital
B
arco, mandibular
Parte escamosa del hueso temporal
Hueso
Vértebras

Figura 13-1 Organización de los principales componentes del cráneo de los vertebrados. A. Cráneo de un vertebrado acuático primitivo que muestra el condrocráneo *(verde),* el viscerocráneo *(naranja)* y el desmocráneo (marrón), B. Cabeza fetal humana en la cual se muestra la distribución de los mismos componentes en el esqueleto del cráneo.

son los pares de plácodas ectodérmicas (figura 5-14) de los cuales derivará gran parte del tejido sensorial de la región craneal.

Componentes tisulares y segmentación del primordio de la región craneofacial

El primordio de la región craneofacial está formado por un tubo neural muy desarrollado, por debajo del cual se encuentran la notocorda y la faringe en situación ventral (figura 13-2). La faringe está rodeada por una serie de arcos branquiales o faríngeos. Muchos de los componentes tisulares de la cabeza y el cuello tienen un origen y organización segmentaria. La figura 13-3 ilustra la segmentación de los componentes tisulares de la cabeza. Como ya se explicó en capítulos anteriores, la segmentación morfológica de algunos tejidos craneales, en especial del sistema nervioso central (figura 10-10) está asociada con patrones definidos de expresión de ciertos genes portadores de *homeobox.* La cadena de acontecimientos que se suceden entre los patrones seg-

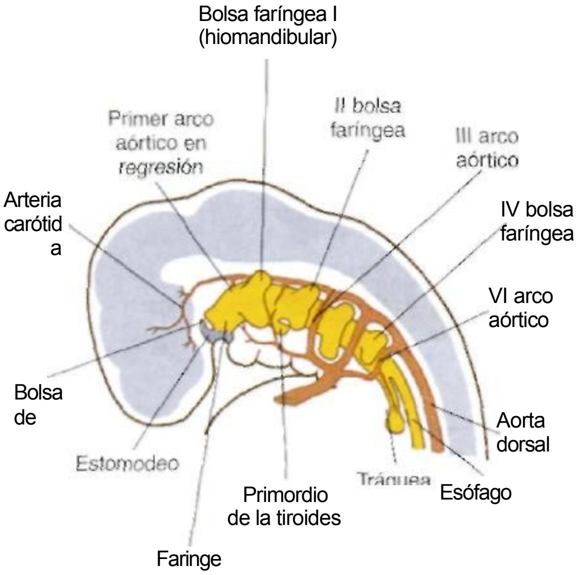


Figura 13-2 Organización básica de la región branquial del embrión humano al final del primer mes.

mentados de expresión genética y la aparición de la segmentación morfológica en algunas regiones de la región craneal sólo se conoce parcialmente.

Primeras migraciones celulares y desplazamientos tisulares en la región craneofacial

El desarrollo craneofacial inicial se caracteriza por varias migraciones y desplazamientos masivos de células y tejidos. La cresta neural es el primer tejido que muestra comportamiento migratorio importante; sus células migran desde el sistema nervioso aun antes del cierre de la región craneal del tubo neural (capítulo ll). Inicialmente, se segregan grupos segmentarios de células de la cresta neural, en especial en la región branquial (figura 13-3). No obstante, estas poblaciones de células confluyen durante su migración hacia los arcos bronquiales. Los experimentos sugieren que las células de la cresta neural han recibido algunas instrucciones morfogenéticas antes de comenzar su migración. Por ejemplo, cuando se remplazaron las células presuntivas de la cresta neural del segundo y el tercero arcos branquiales de embriones de aves por células de la cresta neural del primer arco, **se** formó un duplicado de las estructuras del primer arco (en esencia todo el aparato de la mandíbula) en un nivel más caudal al de la mandíbula normal del embrión huésped.

El mesodermo craneal primitivo está compuesto principalmente por **mesodermo paraxial** y **procordal** (figura 13-3). Las células mesenquimatosas que se originan en el mesodermo paraxial forman el tejido conectivo y los elementos esqueléticos de la región inferior del cráneo y de la región dorsal del cuello. Las células miogénicas del mesodermo paraxial derivadas de los somitómeros realizan migraciones muy amplias para formar la masa de los músculos de la región craneal. Al igual que sus similares en el tronco y las extremidades, estas células miogénicas se integran con el tejido conectivo para formar los músculos. Otro parecido con la musculatura del tronco es que el control morfogenético parece residir en **los** elementos del tejido conectivo de los músculos no en las células miogénicas mismas. En la cara y la faringe ventral este tejido conectivo procede de la cresta neural.

El mesodermo procordal, que emite importantes señales inductivas prosencefálicas en el embrión primitivo, es una masa transitoria de células localizada en la línea media, en situación rostral al vértice de la notocorda. Aunque aún no hay consenso acerca del destino de estas células, algunos investigadores creen que los mioblastos que contribuyen a la formación de los músculos extrínsecos del ojo derivan de ellas. En su trayecto hacia el ojo, las células del mesodermo procordal pueden pasar por los somitas más rostrales. Otros investigadores opinan que el origen de los músculos extraoculares es puramente somitomérico.

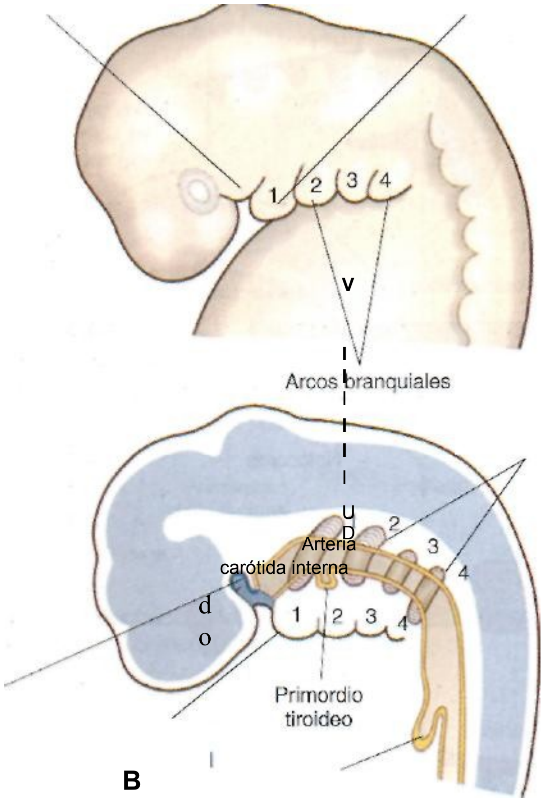
El **mesodermo lateral** no está bien definido en la región craneal. Los experimentos de injerto han demostrado que allí se originan las células endoteliales y musculares lisas y, al menos en las aves, algunas porciones de los cartílagos laríngeos.

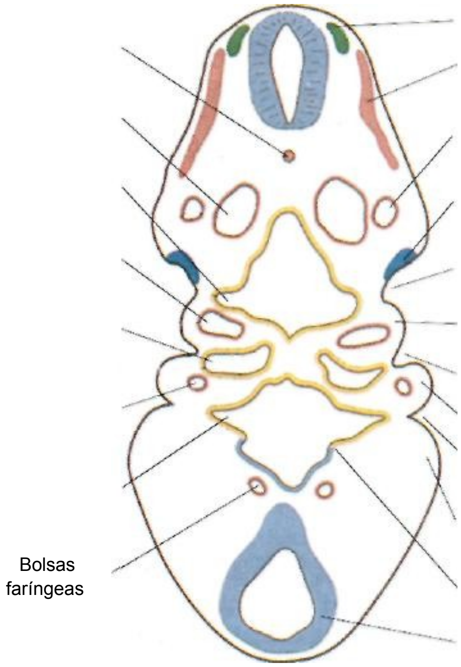
Otro grupo importante de desplazamientos tisulares en la región facial es la confluencia de las células derivadas de las plácodas ectodérmicas con las de la cresta neural para formar partes de los órganos de los sentidos y de los ganglios de algunos pares craneales (figura 5-14).

ORGANIZACIÓN FUNDAMENTAL DE LA REGIÓN BRANQUIAL (FARÍNGEA)

Puesto que muchos componentes de la cara se derivan de la región branquial, es muy importante comprender su organización básica. En el embrión de un mes de edad la parte faríngea del intestino anterior contiene cuatro pares de evaginaciones laterales tapizadas de endodermo llamadas **bolsas** faríngeas y un divertículo impar en la línea media, el **primordio tiroideo** (figura 13-4). Si se siguen los contornos del ectodermo que cubre la región branquial, se observa cómo existen unas invaginaciones llamadas **hendiduras branquiales** que casi hacen contacto con la extensión más lateral de las bolsas faríngeas (figura 13-4 C).

Con las hendiduras y las bolsas faríngeas alternan unas masas pareadas de mesénquima que se llaman **arcos branquiales (faríngeos).** En el centro de cada uno de ellos se encuentra una arteria que constituye un **arco aórtico,** que se extiende desde la aorta ventral hasta la dorsal *(véanse* el capítulo 16 y la figura 13-2). El mesénquima de los arcos branquiales tiene un doble origen. El mesénquima del esbozo de la musculatura se origina del mesodermo, específicamente


1
2
3
4
V
Arcos branquiales
U
D
2
3
4
Arteria
carótida interna
d
o
1
2
3
4
Primordio
tiroideo
B


Bolsas
faríngeas

Bolsa de Rathke

Arco
branquia

Yema pulmonar

los genes *Hox,* pero su posición exacta en las secuencias de la expresión genética implicada en el control del desarrollo facial todavía no está del todo clara.

En virtud del crecimiento diferencial que se produce entre la cuarta semana y la octava (figura 13-5), los procesos nasomediales maxilares y mandibulares se hacen proporcionalmente más prominentes y terminan por fusionarse para formar el labio superior y la mandíbula (figura 13-6). A medida que esto va sucediendo y conforme los dos procesos nasomediales se fusionan, la prominencia frontonasal -que era una excrecencia de tejido que rodeaba el área del estomodeo en el embrión de cuatro a cinco semanas- se desplaza cranealmente y no contribuye a la formación del maxilar superior. Estos procesos una vez fusionados forman el **segmento intermaxilar,** que es un precursor de: 1) el **filtro** de la nariz, 2) el **componente premaxilar** del maxilar y 3) el **paladar primario (primitivo).**

Entre el proceso maxilar y el proceso nasolateral del primordio nasal se encuentra un **surco nasolacrimal** (canal nasoóptico) que se extiende hasta el ojo en formación (figura 13-5). El ectodermo del suelo del surco nasolacrimal se engruesa para formar un cordón epitelial sólido, que se desprende del surco. Posteriormente, este cordón epitelial se canaliza y forma el **conducto nasolacrimal** y, cerca del ojo, el **saco lacrimal.** El conducto nasolacrimal se extiende desde la comisura interna del ojo hasta la cavidad nasal (meato inferior) y en la vida posnatal será la vía de drenaje de las lágrimas. Esta conexión explica por qué cuando las personas lloran les aumenta la secreción la nariz. Entre tanto, el proceso nasomedial en crecimiento se fusiona con el proceso maxilar, y en la región del surco nasolacrimal, el proceso nasolateral protruye y se fusiona con la zona superficial del proceso maxilar. La región de la fusión de los procesos nasomedial y maxilar está marcada por una sutura epitelial, llamada la **aleta nasal.** El mesénquima pronto invade la aleta nasal, lo que da como resultado una continuidad entre los procesos nasomedial y maxilar.

La formación de la mandíbula es más sencilla. Las eminencias mandibulares bilaterales se agrandan y sus componentes internos se fusionan en la línea media y así se forma el cuerpo de la mandíbula. El hoyuelo de la línea media que se observa en el mentón de algunos individuos es un reflejo de la variación en el grado de fusión de las prominencias mandibulares. En la mandíbula se diferencia una estructura cartilaginosa alargada llamada **cartílago de Meckel** (figura 13-22 D). Este, que es un derivado de las células de la cres-

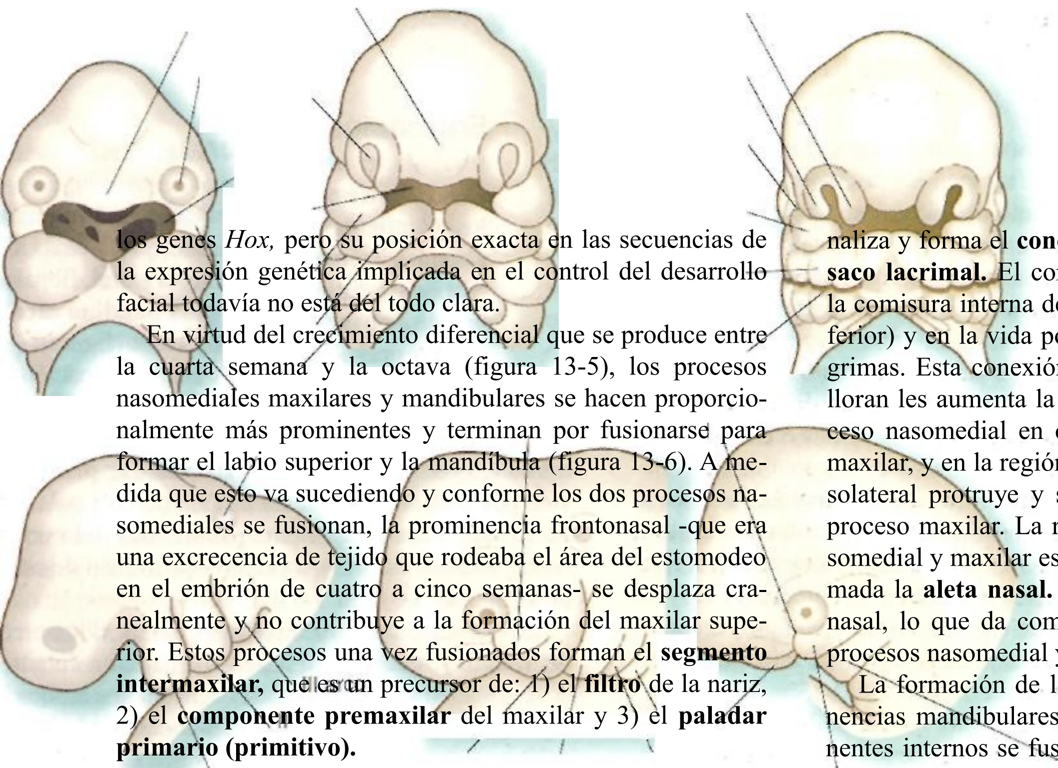

Prominencia frontonasal
Plácoda nasal
Fosa nasal
Membrana orofaríngea
Orificio oral
Proceso maxilar
Arco mandibular
Arco hioideo
Proceso
Vesícula ótica
Proceso nasomedial
Proceso nasal lateral
Surco nasolacrimal
Proceso maxilar
Hendidura hiomandibular
Mandíbula
Cana nasoóptico
Proceso nasal lateral
Proceso nasomedial
Arco mandibular
arco hioideo
I arco mandibular
Arco hioideo
Cuarto arco
Arco mandibular
Tercer arco
proceso maxjlar
4 semanas
5 semanas
51/2 semanas

Figura 13-5 Vistas frontales y laterales de embriones humanos de las 4 a las 8 semanas de vida.

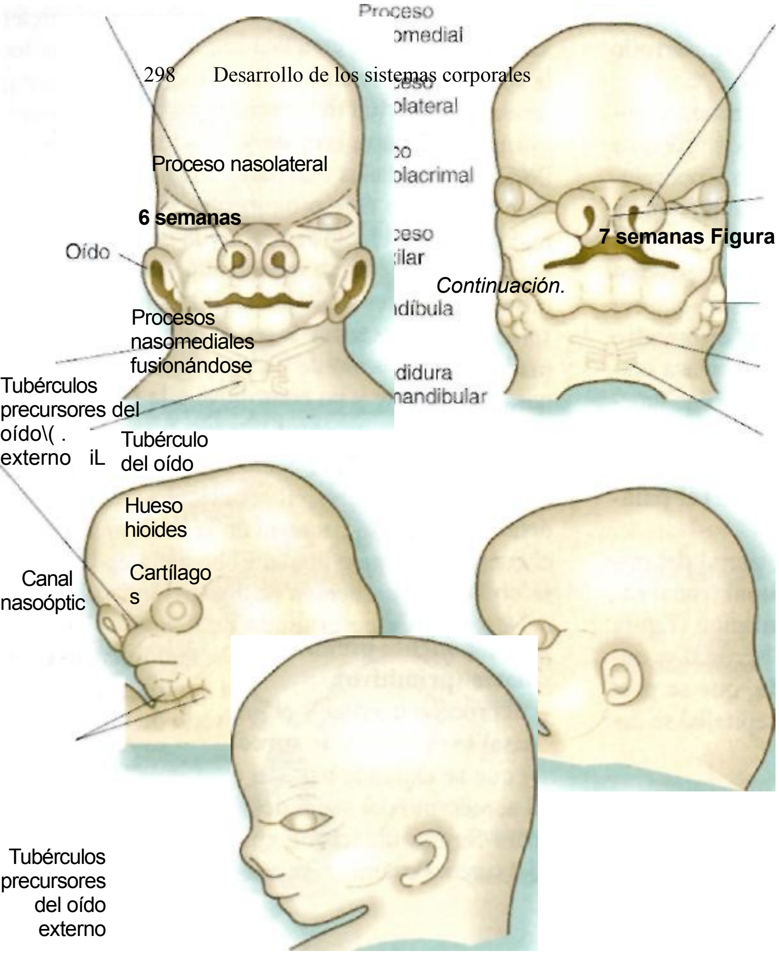

Proceso
omedial
olateral
olacrimal
Proceso nasolateral
6 semanas
Oído
ilar
ndíbula
Procesos nasomediales fusionándose
didura
nandibular
Tubérculos precursores del oído externo
Tubérculo del oído
Hueso hioides
Canal nasoóptic
Cartílagos
Tubérculos precursores del oído externo
7 semanas
8 semanas

Figura 13-5 *Continuación.*

ta neural del primer arco faríngeo, forma el soporte alrededor del cual se disponen los huesos membranosos (que formarán el esqueleto definitivo de la mandíbula). Los estudios experimentales indican que la forma de bastón del cartílago de Meckel está relacionada con la inhibición de la condrogénesis en la zona posterior ejercida por el ectodermo circundante. Si se extirpa el ectodermo que rodea al cartílago de Meckel, se desarrollan grandes masas de cartílago en vez de la formación de aspecto de bastón. Estas propiedades se parecen a las interacciones inhibitorias observadas entre el ectodermo y la condrogénesis en la yema de la extremidad.

Poco después de que las estructuras faciales básicas se han formado, son invadidas por células mesodérmicas derivadas del primero y el segundo arcos branquiales. Estas células forman los músculos masticadores (derivados del primer arco que son inervados por el V par craneal) y los músculos de la expresión facial no mímicos (derivados del segundo arco e inervados por el Vil par).

Aunque la estructura básica de la cara se define entre la cuarta y la octava semanas, los cambios en la proporcionalidad de las regiones continúan hasta mucho después del nacimiento. En particular, la región media de la cara permanece menos desarrollada durante toda la embriogénesis y aun al comienzo de la vida posnatal.

Formación del paladar

El embrión joven tiene una cavidad oronasal única, pero en los mamíferos el **paladar** se forma entre la sexta y la décima semanas y separa las cavidades nasal y oral. El paladar se deriva de tres primordios: un **proceso palatino medio** único y un par de **procesos palatinos laterales** (figura 13-7).

El proceso palatino medio es una invaginación de los procesos nasomediales recién fusionados. Conforme va creciendo, en el proceso palatino medio se va formando una estructura ósea triangular llamada **paladar primario.** En la vida posnatal el componente esquelético del paladar primario se denomina **componente premaxilar del maxilar.** Los cuatro dientes incisivos superiores provienen de esta estructura (figura 13-8).

Los procesos palatinos laterales, que son los precursores del **paladar secundario,** hacen su aparición durante la sexta semana. Al principio crecen hacia abajo a ambos lados de la lengua (figura 13-9). En el borde apical de los procesos palatinos en crecimiento pueden verse en ocasiones engrasamientos ectodérmicos que recuerdan la cresta ectodérmica apical de la yema de la extremidad (figura 13-10). Al parecer, el crecimiento de los procesos palatinos laterales implica tanto interacciones de ectodermo y mesénquima co-

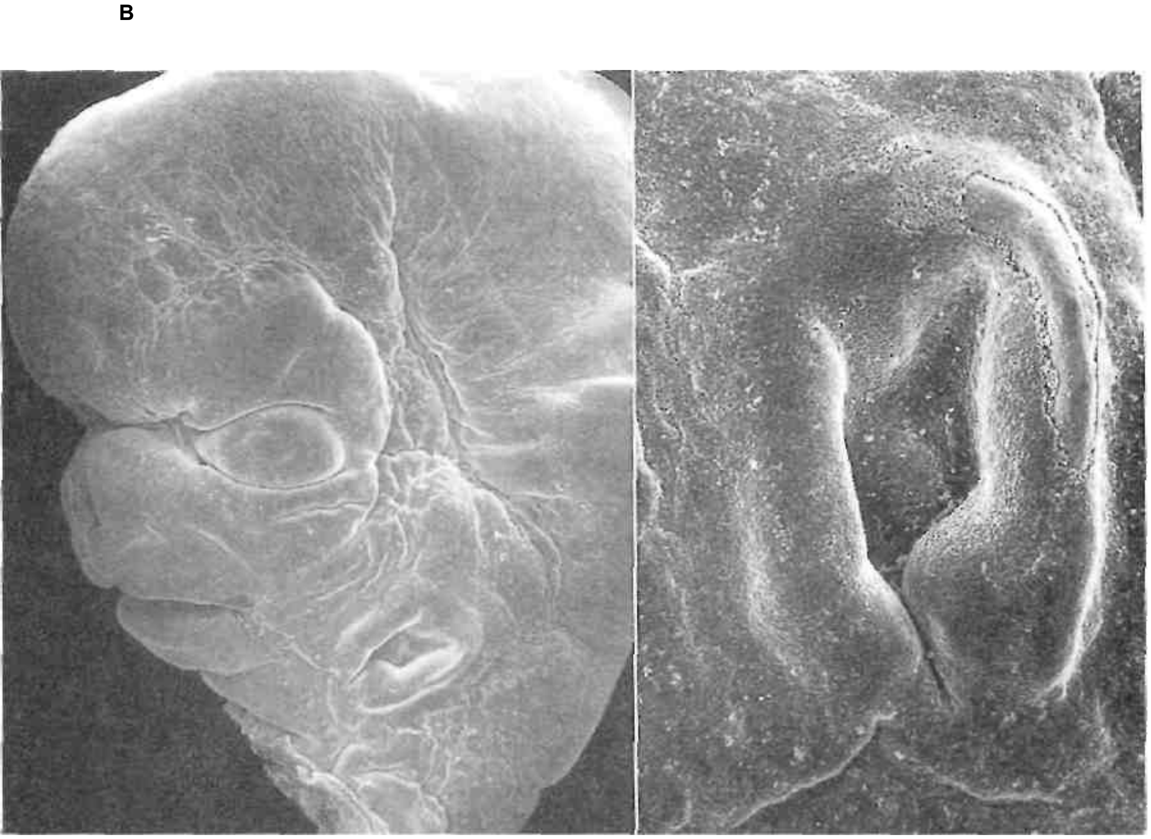


Figura 13-6 A. Microfotografía electrónica de barrido de la cabeza de un embrión humano de 8 semanas de edad, B. amplificación de la oreja, que está localizada en el cuello en la foto A (tomado de Jirásek JE: *Atlas of human prenatal morphogenesis,* Amsterdam, 1983, Martinus Nijhoff).

mo acciones de factores de crecimiento específicos en las células mesenquimatosas, como el **factor de crecimiento epidérmico y** el **factor alfa de transformación del crecimiento.** Durante la séptima semana, los procesos palatinos laterales modifican radicalmente la posición que ocupan a los lados de la lengua y adoptan una posición perpendicular a los procesos maxilares. Los vértices de estos procesos se encuentran en la línea media y comienzan a fusionarse.

A pesar de los muchos años de investigación que se han dedicado a este tema, el mecanismo que regula y procede la elevación de los procesos palatinos laterales no se ha aclarado. El edema en la matriz extracelular de los procesos palatinos les provoca una elasticidad que les permite aproximarse en el transcurso de los minutos y las horas que siguen a su cambio de posición a ambos lados de la lengua. Se ha especulado que el cambio de posición, que se produce durante un período en el cual la cabeza está creciendo en altura pero no en anchura, puede ser precipitado por el hipo del embrión. Cuando los procesos palatinos se elevan, por lo general aún no han tenido lugar ni la apertura de la mandíbula, ni la deglución ni la succión.

Otra estructura implicada en la formación del paladar es el **tabique nasal** (figuras 13-7 y 13-9). Esta estructura de la línea media, que es una prolongación descendente de la prominencia frontonasal, alcanza el nivel de los procesos palatinos laterales en el momento en que éstos se unen para formar el paladar secundario definitivo. En dirección rostral, el tabique nasal se continúa con el paladar primario.

A nivel macroscópico, los procesos palatinos se fusionan en la línea media, pero en dirección rostral también se unen al paladar primario. El punto de fusión del paladar primario con los procesos palatinos laterales en la línea media está marcado por el **foramen incisivo** (figura 13-8).

Por su importancia clínica, la fusión de los procesos palatinos laterales ha sido objeto de intensa investigación. Cuando estos procesos establecen contacto por primera vez en la línea media, los cubre un epitelio homogéneo. Sin embargo, durante la fusión la sutura epitelial de la línea media desaparece. El epitelio de la superficie nasal del paladar se convierte en un epitelio columnar de tipo ciliado, en tanto que el de la cavidad oral se vuelve escamoso y estratificado. Algunas preguntas importantes desde el punto de vista del desarrollo son:

¿Qué causa la desaparición de la sutura de la línea media?

¿Qué señales dan como resultado las diversas vías de diferenciación del epitelio a ambos lados del paladar?

La desaparición de la sutura epitelial de la línea media después de la aproximación de los procesos palatinos late-

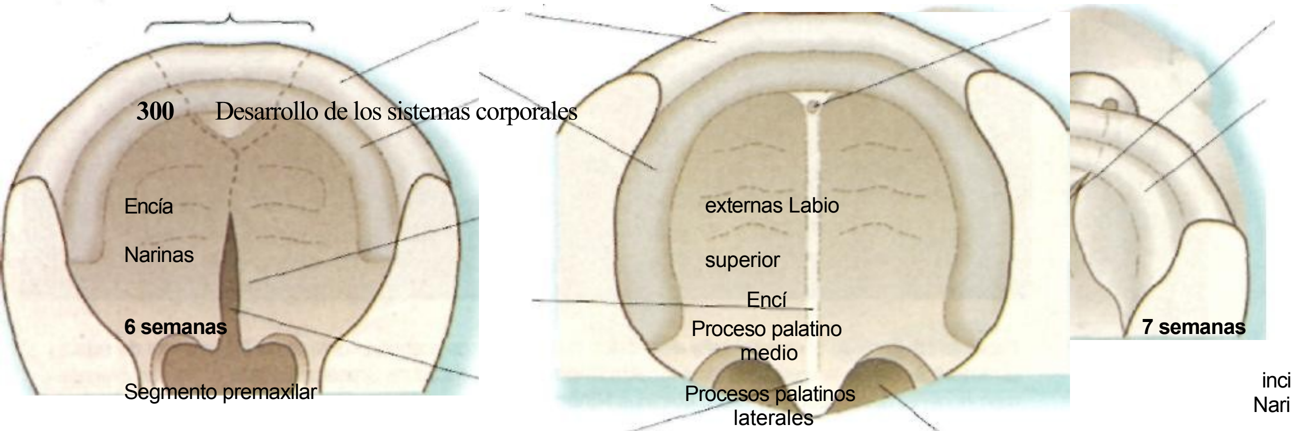

Encía
Narinas
6 semanas
Segmento premaxilar
Labio superior Encía
9 semanas
Tabique
Borde del proceso palatino
Rafe palatino
Tabique
externas Labio
superior
Encí
Proceso palatino medio
Procesos palatinos laterales
Üvula
Foramen
Coana nasal
7 semanas
incisivo
Narinas internas
Feto tardío

Figura 13-7 Desarrollo del paladar visto desde abajo.

rales implica varios procesos fundamentales del desarrollo (figura 13-11). Algunas de las células epiteliales situadas en la zona de la sutura de fusión sufren apoptosis y desaparecen; otras experimentan una transformación morfológica en células mesenquimatosas en virtud de la acción de factores de crecimiento como el factor beta de transformación del crecimiento. Otras pueden migrar fuera del plano de fusión y terminar localizándose en el epitelio que tapiza la cavidad oral. Los experimentos de cultivo *in vitro* en numerosas especies de un solo proceso palatino lateral han demostrado con claridad que todos los aspectos de la diferenciación epitelial (muerte celular en la línea media y vías de diferenciación diversas en las superficies oral y nasal) pueden tener lugar en ausencia de contacto con el proceso palatino del lado opuesto. Estas distintas vías de diferenciación no son intrínsecas del epitelio regional sino que son mediadas por el mesénqui-ma subyacente derivado de la cresta neural. Los mecanismos que explican esta especificación regional del epitelio aún no se han determinado. Según un modelo, el mesénquima subyacente produce factores de crecimiento que influyen sobre la producción y la distribución regional de las moléculas de la matriz extracelular (por ejemplo, el colágeno de tipo IX). Se desconoce la forma en que las células epiteliales reciben e interpretan estas señales.

Formación de la nariz y del aparato olfatorio

El aparato olfatorio humano comienza a hacerse visible al final del primer mes como un par de **plácodas nasales** ectodérmicas engrosadas localizadas en la región frontal de la cabeza (figura 13-12 A). Estas plácodas se originan a partir del borde anterolateral de la placa neural antes de su cierre. La formación de las plácodas nasales, al igual que las del cristalino, requiere la expresión del **Pax-6.** Si este gen no se expresa ninguno de estos dos tipos de plácodas se forma.

Poco después de su desarrollo, las plácodas nasales dan lugar a una depresión superficial **(fóvea** o **fosa nasal)** rodeada por unas elevaciones de tejido mesenquimatoso en forma de herradura cuyos extremos abiertos miran hacia la futura

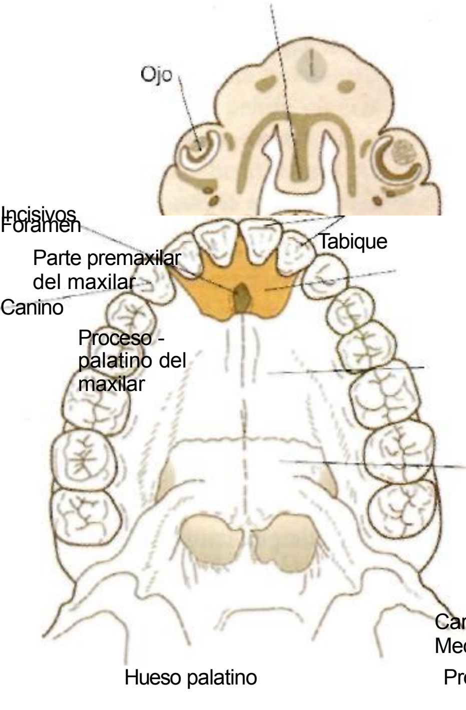

Ojo
Incisivos
Foramen
Tabique
Parte premaxilar del maxilar
Canino
Proceso palatino del maxilar
Cartílago de Meckel
Hueso palatino
Proceso palatino lateral en el maxilar

Figura 13-8 Paladar óseo posnatal, donde puede apreciarse el segmento premaxilar.

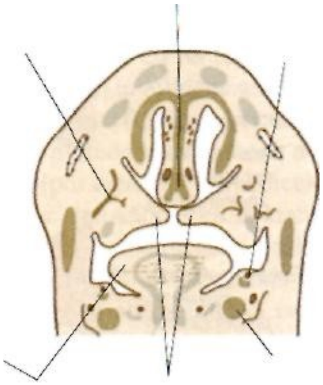

Trabéculas óseas en el maxilar
Tabique nasal
Primordio dental
Lengua
Cartílago de Meckel
Procesos palatinos laterales

Figura 13-9 Cortes frontales de la cabeza humana donde puede verse la fusión de los procesos palatinos laterales (tomado de Paiten B: *Human embryology,* 3a. ed., Nueva York, 1968, McGraw-Hill).

boca (figura 13-5). Los dos brazos de las elevaciones mesenquimatosas son los **procesos nasal medial y nasal lateral.** A medida que los primordios nasales se dirigen hacia la línea media durante la sexta y la séptima semanas, los procesos nasomediales forman la punta y la cresta nasal junto con parte del tabique nasal, y los procesos nasolaterales dan origen a las alas de la nariz. El proceso frontonasal contribuye en parte al puente de la nariz.

Entre tanto, las fosas nasales continúan invaginándose hacia la cavidad oral y forman también unas cavidades evidentes (figura 13-12). Hacia las seis semanas y media tan sólo una delgada **membrana oronasal** separa a las cavidades oral y nasal. Esta membrana pronto se rompe y establece la continuidad entre las cavidades nasales y la oral a través de unos orificios situados por detrás del paladar primario que se llaman **coanas nasales primitivas.** Con la fusión de los procesos palatinos laterales, la cavidad nasal se alarga de forma considerable y termina comunicándose con la región superior de la faringe.

Durante el tercer mes, se desarrollan en la pared lateral de la cavidad nasal unas estructuras en forma de repisa llamadas **cornetes nasales.** Estas estructuras aumentan la superficie disponible para aclimatar el aire a la cavidad. Más adelante en la vida fetal y durante varios años después del nacimiento se forman los senos paranasales como crecimientos de las paredes de las cavidades nasales. El tamaño y la forma de estas estructuras tienen una importante influencia en la forma de la cara durante el período de crecimiento posnatal.

Hacia la mitad del embarazo puede observarse un par de invaginaciones epiteliales a cada lado del tabique nasal cerca del paladar. Estos divertículos, llamados **órganos voraeronasales,** alcanzan su tamaño máximo de 6 a 8 mm cerca del sexto mes de la gestación y entonces comienzan a regresar por completo o dejan pequeñas estructuras quísticas. En la mayoría de los mamíferos y en muchos otros vertebrados los órganos vomeronasales, que están revestidos por un epitelio olfatorio modificado, tienen importancia y al parecer

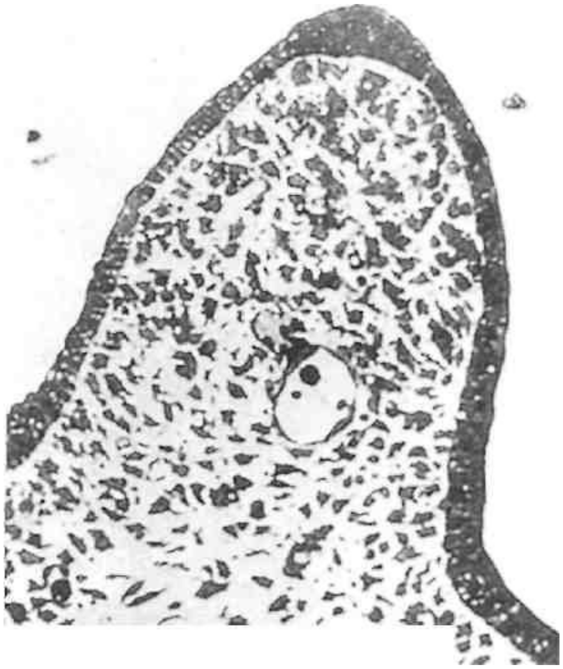


Figura 13-10 Corte histológico del proceso palatino lateral de un embrión de ratón donde puede apreciarse cómo la organización (que incluye un engrasamiento ectodérmico apical) es similar al de la yema de la extremidad (tomado de Carlson B: *Patten's foundations of embryology,* 3a. ed., Nueva York, McGraw-Hill).

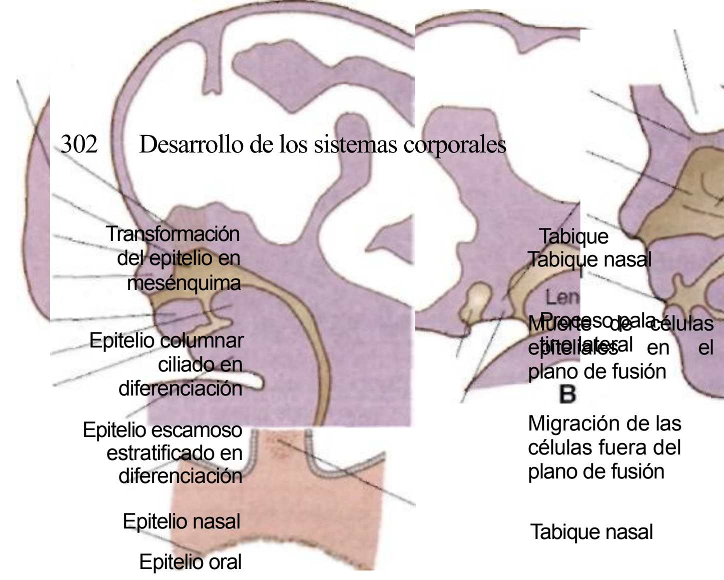

Transformación del epitelio en mesénquima
Epitelio columnar ciliado en diferenciación
Epitelio escamoso estratificado en diferenciación
Epitelio nasal
Epitelio oral
Tabique
Tabique nasal
Len
Proceso palatino lateral
Muerte de células epiteliales en el plano de fusión
B
Migración de las células fuera del plano de fusión
Tabique nasal
en
Lengua
C

Figura 13-11 Procesos del desarrollo asociados con la fusión de los procesos palatinos laterales y el tabique nasal.

intervienen en la percepción del olor de la comida en la boca o en la percepción de los estímulos sexuales (por ejemplo, las feromonas).

El epitelio más dorsal de las fosas nasales se transforma en un epitelio olfatorio muy especializado (figura 13-12). Desde el período embrionario y durante toda la vida, el epitelio olfatorio puede formar neuronas bipolares sensoriales primitivas que emiten prolongaciones axonales hacia el bulbo olfatorio del cerebro. Antes del crecimiento axonal, algunas células se desprenden del epitelio y migran hacia el cerebro. Algunas de ellas pueden sintetizar un sustrato para guiar el crecimiento de los axones olfatorios. Otras células que migran de la plácoda olfatoria son capaces de sintetizar la hormona liberadora de la hormona luteinizante y alcanzan el hipotálamo. Las células de la plácoda olfatoria también forman células de soporte (sustentaculares) y células glandulares en la región olfatoria de la nariz. Hay evidencias fisiológicas que indican que el epitelio olfatorio puede desempeñar alguna función al final de la vida fetal pero su función olfatoria completa sólo se alcanza después del nacimiento.

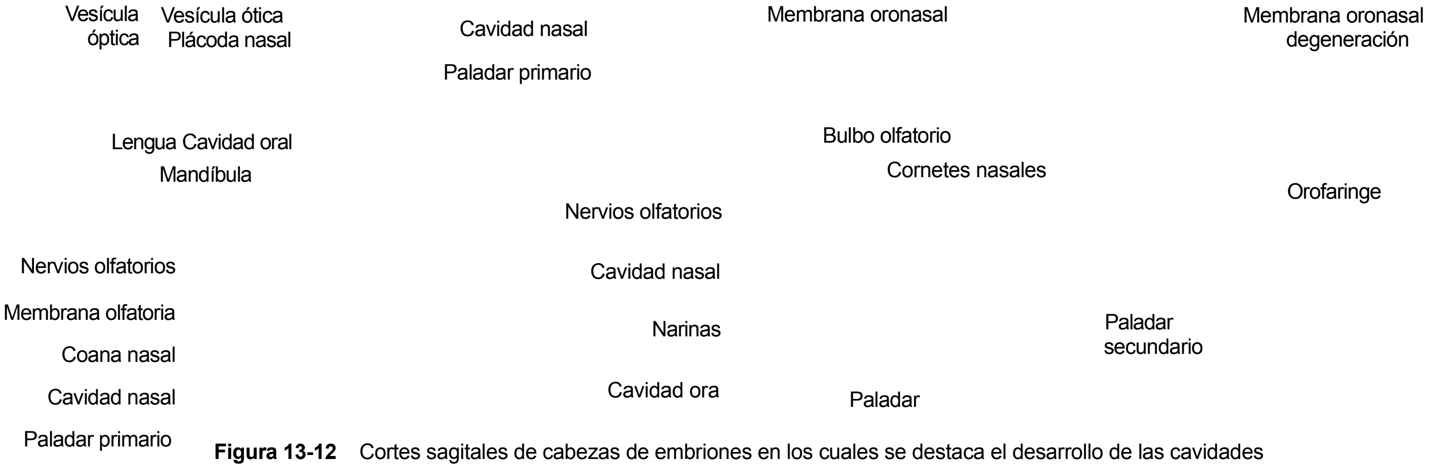

Vesícula óptica
Vesícula ótica
Plácoda nasal
Cavidad nasal
Paladar primario
Membrana oronasal
Membrana oronasal degeneración
Lengua Cavidad oral
Mandíbula
Bulbo olfatorio
Cornetes nasales
Orofaringe
Nervios olfatorios
Nervios olfatorios
Cavidad nasal
Membrana olfatoria
Narinas
Paladar secundario
Coana nasal
Cavidad nasal
Cavidad ora
Paladar
Paladar primario

Figura 13-12 Cortes sagitales de cabezas de embriones en los cuales se destaca el desarrollo de las cavidades nasales. A. A las 5 semanas, B. a las 6 semanas, C. a las 61/2 semanas, D. a las 7 semanas, E. a las **12** semanas.

Formación de las glándulas salivales

Las **glándulas salivales** comienzan a aparecer a la sexta semana y se originan como engrasamientos macizos en forma de crestas del epitelio oral (figura 13-13). Los grandes desplazamientos epiteliales que tienen lugar en la cavidad oral dificultan el poder determinar la capa germinal de origen del epitelio de las glándulas salivales. Es probable que las parótidas se deriven de ectodermo, y que tanto las submandibulares como las sublinguales provengan del endodermo.

Como en otras estructuras glandulares asociadas con el tracto digestivo, el desarrollo de las glándulas salivales depende de una serie continua de interacciones entre el epitelio y el mesénquima. La estructura y composición de la lámina basal que rodea a las invaginaciones epiteliales lobulares iniciales difiere en su composición en función del potencial de crecimiento de la región. Alrededor del pedículo y en las hendiduras, la lámina basal contiene colágeno de tipos I y IV y un proteoglicano 1 de la membrana basal (MB-1). Estos componentes no se encuentran en las regiones de los lóbulos que siguen creciendo. Bajo la influencia del mesénquima circundante, la lámina basal de las regiones que crecen pierde los colágenos y los proteoglicanos que se asocian con las estructuras estables (por ejemplo, los pedículos y las hendiduras). Además de las alteraciones en la lámina basal, la ramificación se asocia con la contracción local de microfilamentos situados en los vértices de las células epiteliales ubicados en los puntos de ramificación. El crecimiento continuo en los vértices de los lóbulos de las glándulas está mantenido por los altos niveles de actividad mitótica del epitelio y por el depósito en el área de glucosaminoglicanos recién sintetizados. La diferenciación estructural y funcional del epitelio de las glándulas salivales continúa durante toda la vida fetal.

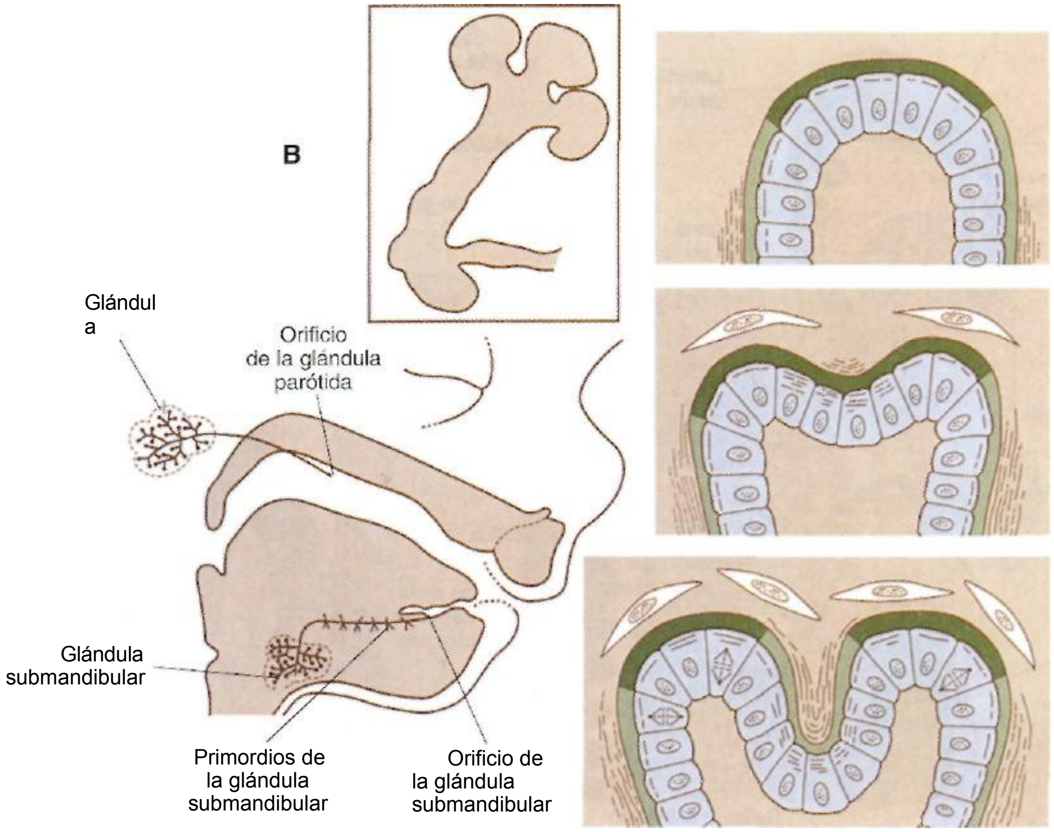


Figura 13-13 Desarrollo de las glándulas salivales. A. Desarrollo de la glándula salival en un embrión humano de 11 semanas de edad. B. Desarrollo del epitelio de la glándula salival *in vitro.* C. Acumulación de glucosaminoglicanos recién sintetizados *(verde oscuro)* en la lámina basal en el vértice de un lóbulo primario. D. La formación incipiente de una hendidura está relacionada con la contracción de haces de microfilamentos situados en los vértices de las células epiteliales que tapizan la hendidura. Las fibras de colágeno *(líneas onduladas)* están alineadas al lado del lóbulo y en la hendidura recién formada. E. Conforme la hendidura se profundiza, se reduce la síntesis de glucosaminoglicanos en ella y continúa el depósito de colágeno (de C a E se muestra la relación existente.entre la disposición de la matriz extracelular y la lobulación del primordio glandular).

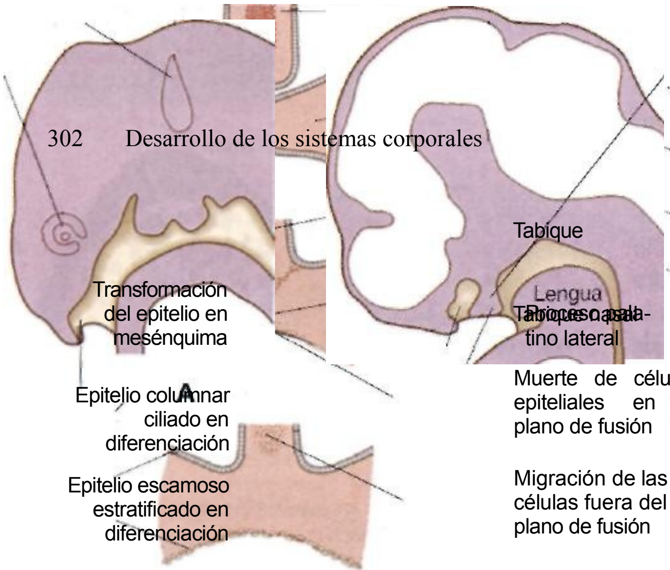
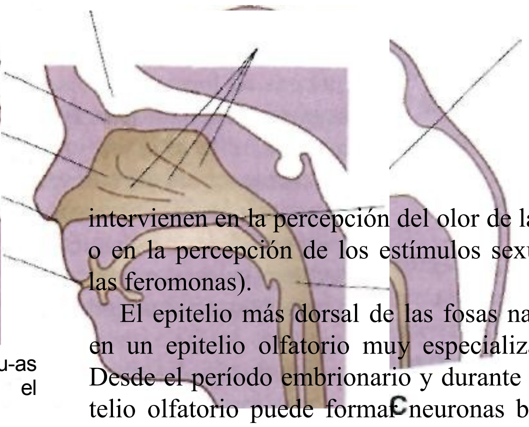

Tabique
Lengua
Tabique nasal
Proceso pala-
tino lateral
Transformación
del epitelio en
mesénquima
A
Epitelio columnar
ciliado en
diferenciación
Epitelio escamoso
estratificado en
diferenciación
Epitelio nasal
Epitelio oral
Muerte de célu-as epiteliales en el plano de fusión
Migración de las células fuera del plano de fusión
Tabique nasal

Figura 13-11 Procesos del desarrollo asociados con la fusión de los procesos palatinos laterales y el tabique nasal.

intervienen en la percepción del olor de la comida en la boca o en la percepción de los estímulos sexuales (por ejemplo, las feromonas).

El epitelio más dorsal de las fosas nasales se transforma en un epitelio olfatorio muy especializado (figura 13-12). Desde el período embrionario y durante toda la vida, el epitelio olfatorio puede formar neuronas bipolares sensoriales primitivas que emiten prolongaciones axonales hacia el bulbo olfatorio del cerebro. Antes del crecimiento axonal, algunas células se desprenden del epitelio y migran hacia el cerebro. Algunas de ellas pueden sintetizar un sustrato para guiar el crecimiento de los axones olfatorios. Otras células que migran de la plácoda olfatoria son capaces de sintetizar la hormona liberadora de la hormona luteinizante y alcanzan el hipotálamo. Las células de la plácoda olfatoria también forman células de soporte (sustentaculares) y células glandulares en la región olfatoria de la nariz. Hay evidencias fisiológicas que indican que el epitelio olfatorio puede desempeñar alguna función al final de la vida fetal pero su función olfatoria completa sólo se alcanza después del nacimiento.


C
Vesícula
óptica
Vesícula ótica
Plácoda nasal
Cavidad nasal'
Paladar primario-
Membrana oronasal
Membrana oronasal
en degeneración
D
Bulbo olfatorio
Paladar
Cornetes nasales
Orofaringe
Nervios olfatorios
Cavidad nasal
Narinas
Cavidad oral
Paladar
secundario

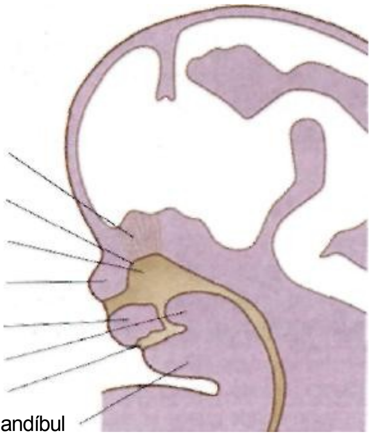
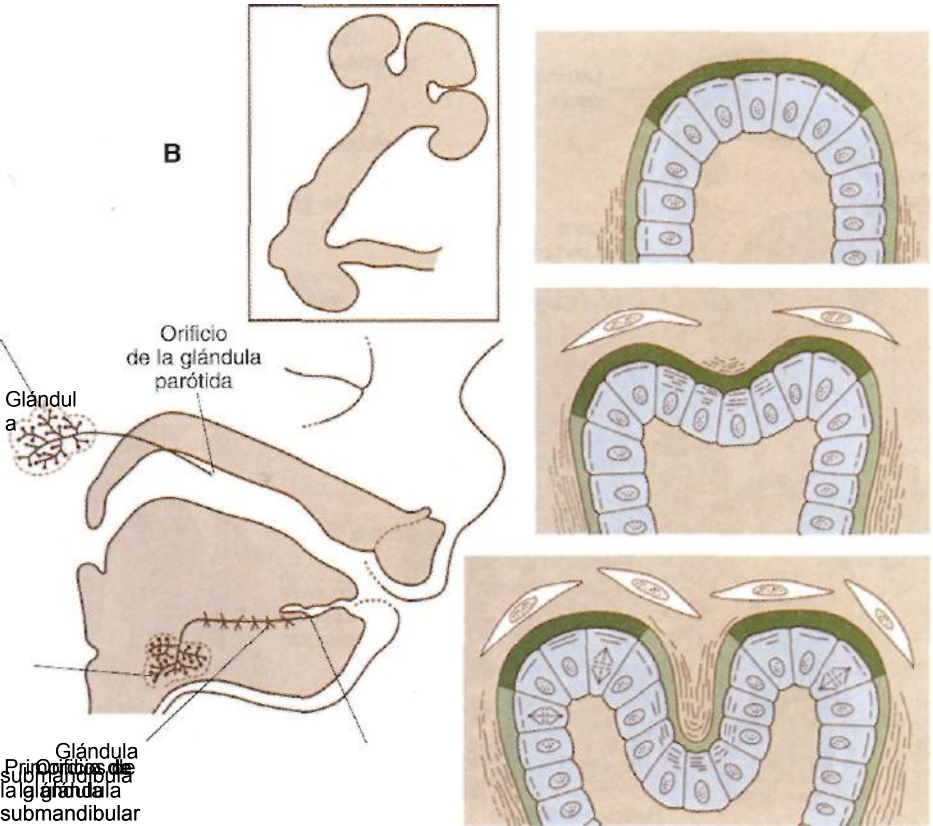

Nervios olfatorios
Membrana olfatoria
Coana nasal
Cavidad nasal
Paladar primario
Lengua
Cavidad oral
Mandíbul

Figura 13-12 Cortes sagitales de cabezas de embriones en los cuales se destaca el desarrollo de las cavidades nasales. A. A las 5 semanas, B. a las 6 semanas, C. a las 61/2 semanas, D. a las 7 semanas, E. a las **12** semanas.

Formación de las glándulas salivales

Las **glándulas salivales** comienzan a aparecer a la sexta semana y se originan como engrasamientos macizos en forma de crestas del epitelio oral (figura 13-13). Los grandes desplazamientos epiteliales que tienen lugar en la cavidad oral dificultan el poder determinar la capa germinal de origen del epitelio de las glándulas salivales. Es probable que las parótidas se deriven de ectodermo, y que tanto las submandibulares como las sublinguales provengan del endodermo.

Como en otras estructuras glandulares asociadas con el tracto digestivo, el desarrollo de las glándulas salivales depende de una serie continua de interacciones entre el epitelio y el mesénquima. La estructura y composición de la lámina basal que rodea a las invaginaciones epiteliales lobulares iniciales difiere en su composición en función del potencial de crecimiento de la región. Alrededor del pedículo y en las hendiduras, la lámina basal contiene colágeno de **tipos** I y IV y un proteoglicano 1 de la membrana basal (MB-1). Estos componentes no se encuentran en las regiones de los lóbulos que siguen creciendo. Bajo la influencia del mesénquima circundante, la lámina basal de las regiones que crecen pierde los colágenos y los proteoglicanos que se asocian con las estructuras estables (por ejemplo, los pedículos y las hendiduras). Además de las alteraciones en la lámina basal, la ramificación se asocia con la contracción local de microfiiamentos situados en los vértices de las células epiteliales ubicados en los puntos de ramificación. El crecimiento continuo en los vértices de los lóbulos de las glándulas está mantenido por los altos niveles de actividad mitótica del epitelio y por el depósito en el área de glucosaminoglicanos recién sintetizados. La diferenciación estructural y funcional del epitelio de las glándulas salivales continúa durante toda la vida fetal.


B
Orificio de la glándula parótida
Glándul a
Glándula submandibular
Orificios de la glándula
Principios de la glándula submandibular

D

Figura 13-13 Desarrollo de las glándulas salivales. A. Desarrollo de la glándula salival en un embrión humano de **11 semanas de edad.** B. Desarrollo del epitelio de la glándula salival *in vítro.* C. Acumulación de glucosaminoglicanos recién sintetizados *(verde oscuro)* en la lámina basal en el vértice de un lóbulo primario. D. La formación incipiente de una hendidura está relacionada con la contracción de haces de microfilamentos situados en los vértices de las células epiteliales que tapizan la hendidura. Las fibras de colágeno *[líneas onduladas)* están alineadas al lado del lóbulo y en la hendidura recién formada. E. Conforme la hendidura se profundiza, se reduce la síntesis de glucosaminoglicanos en ella y continúa el depósito de colágeno (de C a E se muestra la relación existente.entre la disposición de la matriz extracelular y la lobulación del primordio glandular).

Formación de los dientes

Un diente tiene una matriz extracelular muy especializada que consta de dos componentes principales -esmalte y dentina- cada uno de los cuales es producto de un epitelio embrionario diferente. El desarrollo de los dientes es un proceso muy coordinado que comprende íntimas interacciones entre los epitelios que producen el esmalte y la dentina. Haciendo extensión del desarrollo hacia la dimensión macroscópica, los dientes experimentan una **transición isomórfica,** con la sustitución posnatal de los dientes caducos por sus contrapartes permanentes.

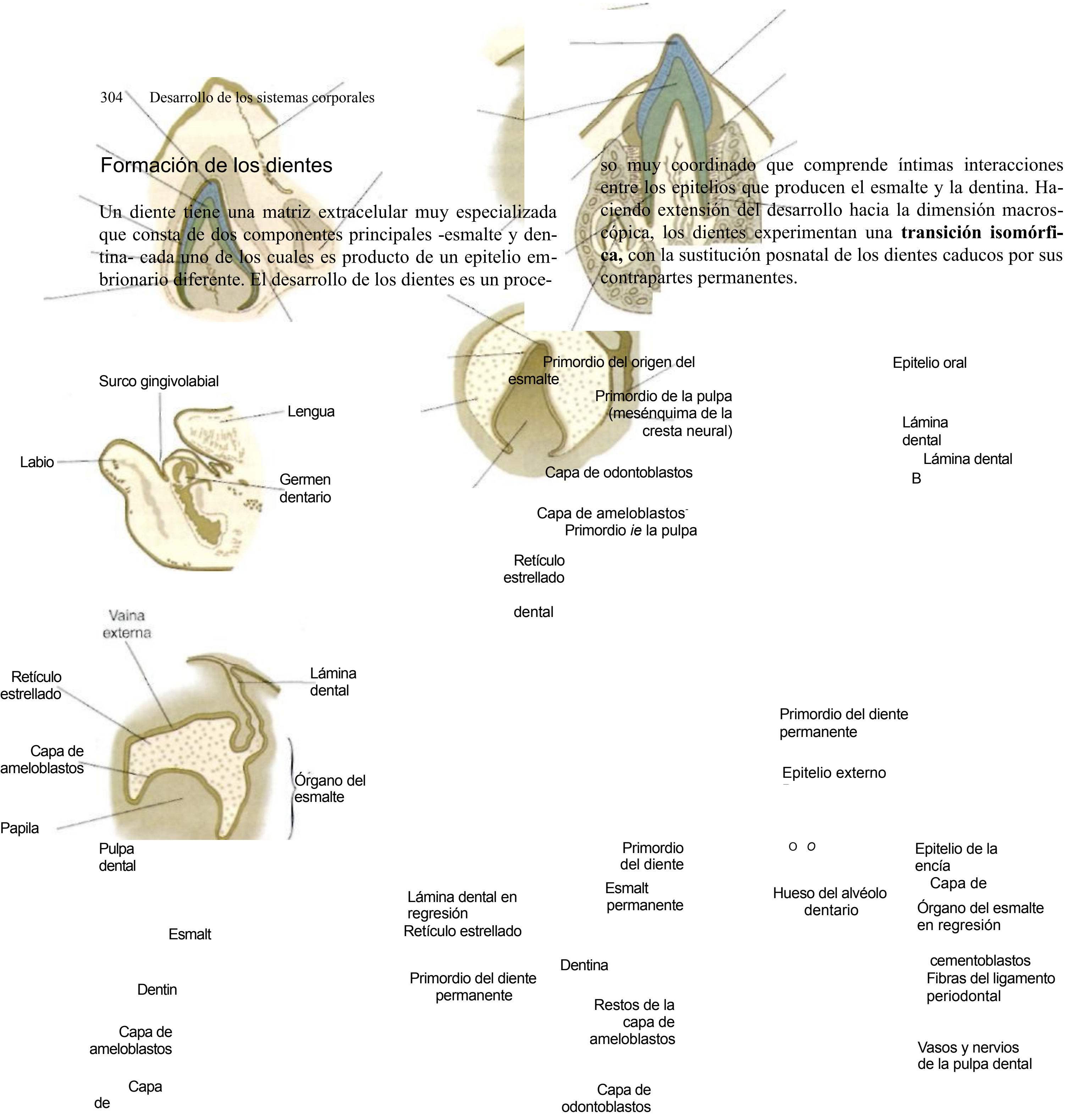

Primordio del origen del esmalte
Epitelio oral
Surco gingivolabial
Primordio de la pulpa (mesénquima de la cresta neural)
Lengua
Lámina dental
Lámina dental
Labio
B
Capa de odontoblastos
Germen dentario
Capa de ameloblastos
Primordio ie la pulpa
Retículo estrellado
dental
Vaina externa
Retículo estrellado
Lámina dental
Primordio del diente permanente
Capa de ameloblastos
Epitelio externo
Órgano del esmalte
Papila
Pulpa dental
Primordio del diente
o o
Epitelio de la encía
Capa de
Esmalt permanente
Hueso del alvéolo dentario
Lámina dental en regresión
Órgano del esmalte en regresión
Retículo estrellado
Esmalt
cementoblastos
Dentina
Fibras del ligamento periodontal
Primordio del diente permanente
Dentin
Restos de la capa de ameloblastos
Capa de ameloblastos
Vasos y nervios de la pulpa dental
Capa de
Capa de odontoblastos
de

Figura 13-14 Desarrollo de los dientes caducos (de leche). A. Corte parasagital de la mandíbula de un embrión humano de 14 semanas de edad, donde puede apreciarse la localización relativa de los gérmenes dentarios. B. Germen dentario en la fase de yema en un embrión humano de 9 semanas. C. Primordio dentario en la etapa de copa en un embrión humano de 11 semanas, que muestra el órgano de esmalte, D. primordio de un incisivo central en la etapa de campana en un embrión humano de 14 semanas antes del depósito del esmalte o la dentina. E. Incisivo antes de hacer erupción en un feto a término. F. Incisivo parcialmente protruido que muestra el primordio de un diente permanente cerca de una de sus raíces (tomado de Paiten B: *Human embryology,* 3a. ed., Nueva York, 1968, McGraw-Hill).

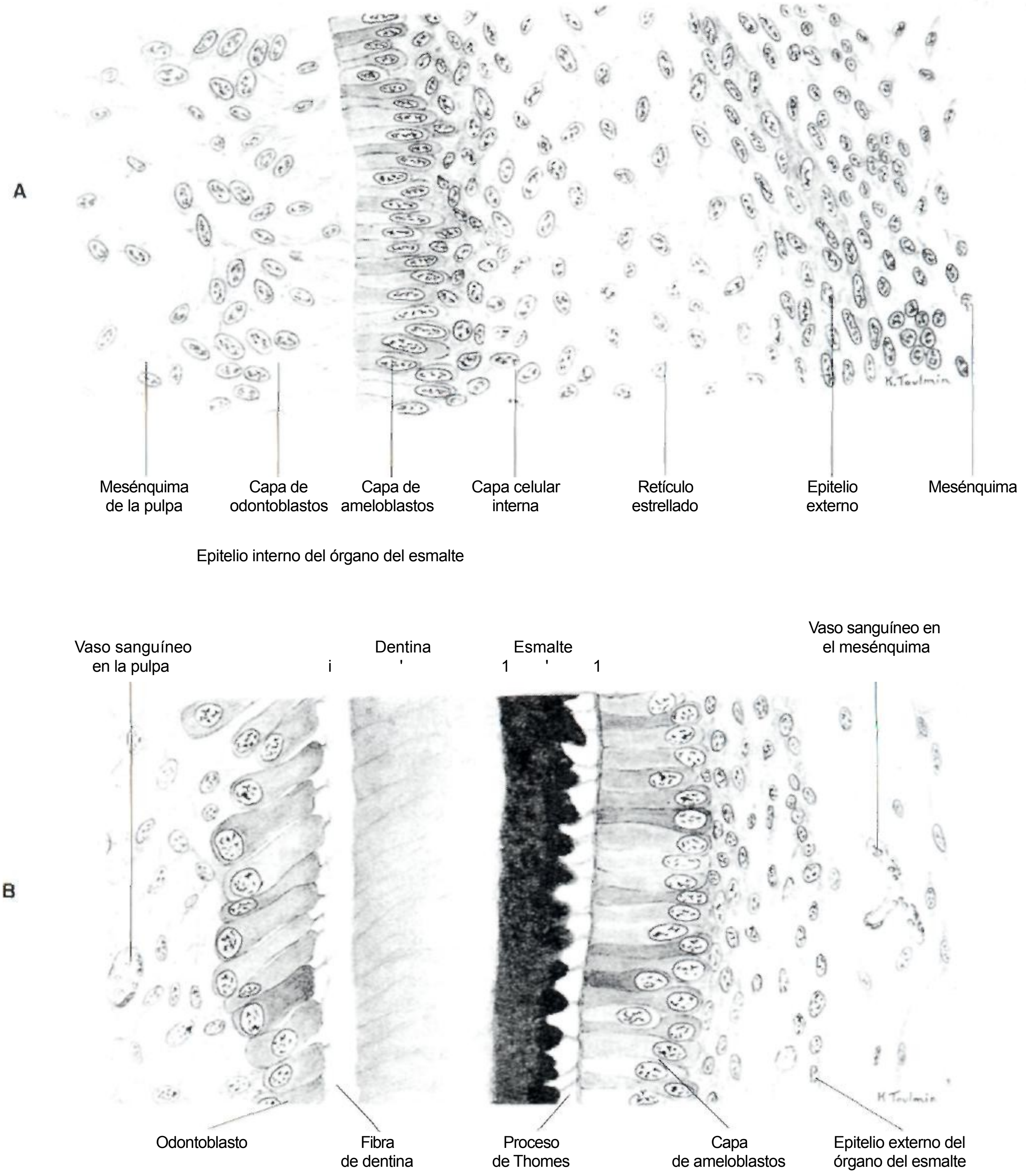

A
Mesénquima de la pulpa
Capa de odontoblastos
Capa de ameloblastos
Capa celular interna
Retículo estrellado
Epitelio externo
Mesénquima
Epitelio interno del órgano del esmalte
K. Toulmin
B
Vaso sanguíneo en la pulpa
Dentina
Esmalte
Vaso sanguíneo en el mesénquima
Odontoblasto
Fibra de dentina
Proceso de Thomes
Capa de ameloblastos
Epitelio externo del órgano del esmalte
K Toulmin

Figura 13-15 Embriones de cerdo en los que se muestra la configuración celular del órgano del esmalte y la pulpa adyacente del diente en formación antes y después del comienzo del depósito de esmalte y dentina. A. Etapa equivalente a un embrión humano de 4 meses de vida, B. etapa equivalente a un embrión humano de 5 meses de vida (tomado de Patten B: *Human embryology,* 3a. ed., Nueva York, 1968, McGraw-Hill).

Etapas del desarrollo de los dientes

El desarrollo de los dientes comienza con la migración de células de la cresta neural hacia el maxilar y la mandibula. Algunas de estas células mesenquimatosas derivadas de la cresta neural vienen determinadas para formar estructuras dentarias; Actúan sobre el ectodermo oral que las cubre, el cual se engruesa en bandas con forma de C **(láminas dentales)** en el maxilar y la mandíbula. La aparición de las láminas dentales durante la sexta semana es la primera manifestación de una serie de interacciones entre el ectodermo y el mesodermo, que continúa hasta que la formación de los dientes está prácticamente terminada.

Aunque cada diente tiene una secuencia de tiempo y un desarrollo morfológico específicos, algunas fases del desarrollo son comunes a todos ellos (figura 13-14). Conforme la lámina dental crece en el mesénquima de la cresta neural, comienzan a formarse los primordios epiteliales de los dientes individuales como **brotes** o **gérmenes dentarios.** De acuerdo con el desarrollo interactivo que tienen los gérmenes dentarios se asocian con condensaciones de células mesenquimatosas. El germen pronto se expande y pasa desde una etapa de **copa** en la que tiene forma de hongo, hasta la etapa de **campana.**

Hacia la etapa de campana el primordio del diente ya tiene una estructura compleja, aunque no ha formado ninguno de los componentes del diente definitivo. El componente epitelial, llamado **órgano del esmalte,** aún está conectado al epitelio oral por un tallo irregular de lámina dental, que pronto comienza a degenerarse. El órgano del esmalte consta de una **vaina externa** de epitelio, un **retículo estrellado** mesenquimatoso y una **capa epitelial interna de ameloblastos.** Los ameloblastos son las células que comienzan a segregar el esmalte del diente. En la superficie cóncava del órgano del esmalte se encuentra una condensación de mesénquima de la cresta neural denominada **papila dental.** Las células de la papila situadas en oposición a la capa de ameloblastos **se** transforman en células epiteliales cilindricas llamadas **odontoblastos** (figura 13-15), que producen la dentina. Conectado a la lámina dental cerca del órgano del esmalte se encuen-

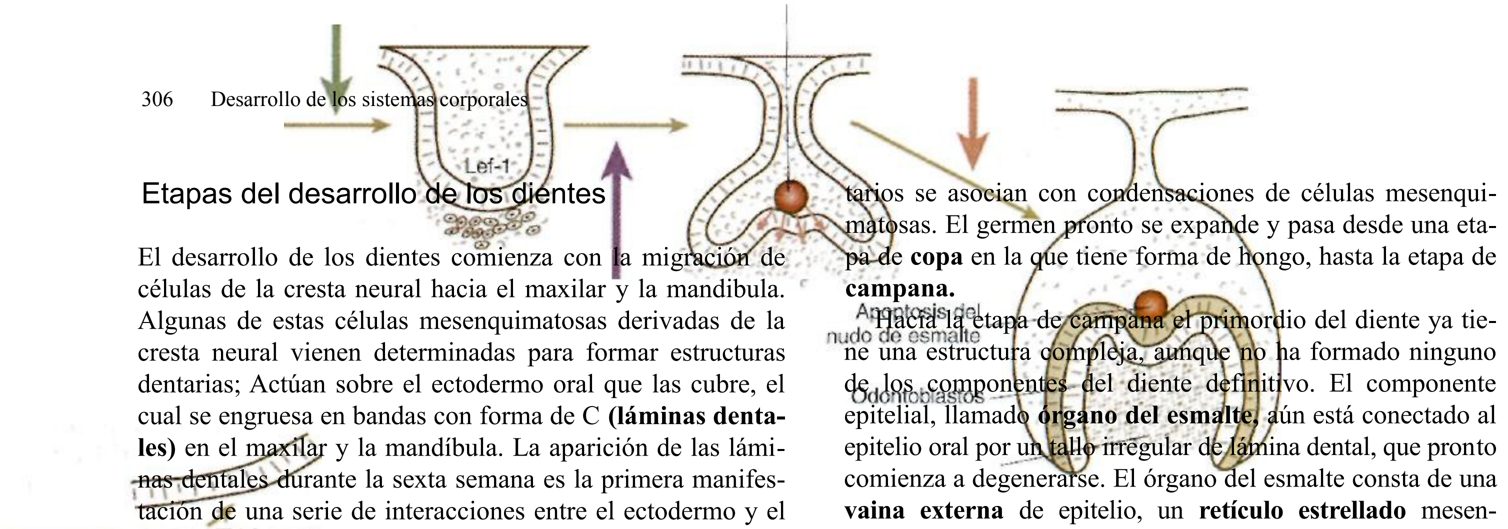

Lef-1
Apoptosis del nudo de esmalte
Odontoblastos
B
Señales epiteliales: BMP-4
Shh
FCF
el ectodermo
Se añade la cápsula" que libera BMP-4
BMP-4
Msx-1, Msx-2 Egr-1 Sindecán
Tenascina
Msx-1
Lámina dental
Msx-1,2 + Señales de
BMP-4 + la papila
Egr-1 + dental
Sindecán +
Tenascina +
BMP-4
FGF-3
Activina pA
Etapa de yema
Señales del nudo de esmalte: BMP-4
Shh
FGF
Msx-1, Msx-2
Egr-1
Sindecán
Tenascina
Etapa de copa
Papila
Ameloblastos
Etapa de campana
Retículo estrellado
Se extirpa

Figura 13-16 A. Interacciones inductivas durante el desarrollo de los dientes. Las moléculas asociadas con la flecha verde representan componentes de la señal del ectodermo de la lámina dental al mesénquima subyacente de la cresta neural; las moléculas asociadas con la flecha violeta son señales de la papila dental al ectodermo que la cubre; las moléculas asociadas con la flecha rosada son señales del nudo de esmalte a la papila dental. B. Experimento *in vitro* que muestra que una cápsula que libera BMP-4 puede inducir al mesénquima a expresar marcadores específicos (Msx-1, Msx-2 y Egr-1).

Tabla 13-1 Edades habituales de la erupción y la caída de los dientes caducos y permanentes

Dientes	Erupción	Caída
CADUCOS		
Incisivos centrales	6-8 meses	6-7 años
Incisivos laterales	7-10 meses	7-8 años
Caninos	14-18 meses	10-12 años
Primeros molares	12-16 meses	9-11 años
Segundos molares	20-24 meses	10-12 años
PERMANENTES		
Incisivos centrales	7-8 años	
Incisivos laterales	8-9 años	
Caninos	12-13 años	
Primeros premolares	10-11 años	
Segundos premolares	11-12 años	
Primeros molares	6-7 años	
Segundos molares	12-13 años	
Terceros molares	15-25 años	

tra una pequeña yema del diente permanente (figuras 13-14 E y F). Aunque más tarde, la yema pasa por las mismas etapas del desarrollo que los dientes caducos.

Ya avanzada la etapa de campana los odontoblastos y los ameloblastos empiezan a segregar los precursores de la dentina y del esmalte, comenzando por el futuro ápice del diente. En el transcurso de varios meses el diente va adquiriendo su forma definitiva (figura 13-14). Entre tanto, alrededor del diente en desarrollo se forma una condensación de células mesenquimatosas. Las células de esta estructura, llamada **saco dental,** producen componentes especializados de la matriz extracelular (el **cemento** y el **ligamento periodontal)** que constituyen un anclaje sólido para el diente en la mandíbula o el maxilar. Mientras estos fenómenos están sucediendo, el diente se alarga y comienza su erupción a través de las encías.

Interacciones tisulares en el desarrollo del diente

Los experimentos de recombinación tisular han demostrado que el ectodermo engrosado de la lámina dental inicia el desarrollo de los dientes. Las células ectodérmicas expresan el factor de transcripción **Lef-1** (factor intensificador de los linfocitos) que, de una forma aún desconocida, lleva a la célula ectodérmica a producir las moléculas de señal **BMP-4, FGF-8** y ***sonic*** *hedgehog* (figura 13-16). Estas señales ectodérmicas actúan sobre el mesénquima subyacente derivado de la cresta neural y hacen que participe en la formación del diente. La determinación del mesénquima dental se refleja en la expresión de varias moléculas características, entre las que se cuentan los factores de transcripción **Msx-1, Msx-2** y **Egr-1** -*early growth response*- (respuesta temprana de crecimiento-1); las moléculas de la matriz extracelular **tenascina** y **sindecán,** las cuales promueven la cohesión de las células de mesénquima; y **BMP-4.**

Si el ectodermo suprayacente se separa del mesénquima de la cresta neural, éste último no se determina para formar un diente. El papel del BMP-4 en la inducción inicial del mesénquima dental se demostró añadiendo una pequeña cápsula empapada en BMP-4 a una pequeña masa de mesénquima de la cresta neural cultivada (figura 13-16 B). Bajo la influencia del BMP-4 liberado de la cápsula, el mesénquima comenzó a expresar Msx-1, Msx-2, Egr-1 y BMP-4, pero no produjo tenascina ni sindecán; esto demostró que se requieren otras señales además del BMP-4 para alcanzar la respuesta inductiva completa.

Con la inducción inicial del mesénquima dental, ese tejido se convierte en el motor principal del desarrollo del diente. Las señales inductivas que emanan del mesénquima dental actúan a continuación sobre el ectodermo del borde dental, que ahora se encuentra en la etapa de yema tardía o copa incipiente. Los experimentos de recombinación han demostrado que el mesénquima dental determina la forma específica del diente. Cuando se combina mesénquima molar *in vitro* con epitelio de incisivo, se desarrolla una muela, mientras que al combinar mesénquima de incisivo con epitelio molar el resultado es la formación de un incisivo.

Bajo la influencia inductora del mesénquima dental, ahora llamado *papila dental,* se forma el **nudo de esmalte,** un nuevo e importante centro situado en el ectodermo suprayacente (figura 13-16). Las células de este nudo producen varias moléculas de señal, entre ellas el *sonic hedgehog,* el **FGF-4,** la **BMP-2,** la **BMP-4** y la **BMP-7.** Estas señales se transmiten hacia los lados a través del epitelio de la copa dental y también hacia atrás, al mesénquima de la papila dental, y parecen estimular la proliferación y la diferenciación de los epitelios ameloblástico y odontoblástico. En último término, las células del nudo del esmalte sufren apoptosis; se ha postulado que debido a este mecanismo terminan las señales inductivas que se producen en esta estructura.

Formación de la dentina y el esmalte

Ya avanzada la diferenciación, los odontoblastos dejan el ciclo celular, se alargan y comienzan a segregar **predentina** en sus superficies apicales, situadas de cara al órgano del esmalte. La producción de predentina señala un desplazamiento en los patrones de síntesis del colágeno tipo III y la fibroncctina al colágeno de tipo I y otras moléculas (por ejemplo, **fosfoproteína de dentina, osteocalcina de dentina)** que caracterizan a la matriz de la dentina. La primera dentina se deposita contra la superficie interna del órgano del esmalte en el ápice del diente (figura 13-15 B). Con la secreción de dentina adicional, el material acumulado empuja el epitelio odontoblástico de la interzona odontoblasto-ameloblasto.

La diferenciación terminal de los ameloblastos se produce después de que los odontoblastos empiezan a segregar predentina. En respuesta a señales inductivas de los odontoblastos, los ameloblastos dejan el ciclo celular y comienzan

Continúa en la pág. 311

CORRELACIÓN CLÍNICA 13-1

Malformaciones de la cara y la región oral

LABIO LEPORINO Y PALADAR HENDIDO

El labio leporino y el paladar hendido son malformaciones relativamente comunes; su incidencia se acerca a uno de cada mil y uno de cada 2.500 nacidos vivos, respectivamente. Existen varias combinaciones y grados de gravedad, que van desde el labio leporino unilateral hasta el labio leporino bilateral asociado con paladar hendido total.

Desde el punto de vista estructural, el labio leporino es el resultado de la falta de fusión de los procesos maxilares y nasal medial. En la forma más completa del defecto, todo el segmento premaxilar está separado de ambas maxilas, lo que da como resultado la existencia de hendiduras bilaterales que corren a través del labio y el maxilar entre los incisivos laterales y el canino (figura 13-17). El punto de convergencia de las dos hendiduras es el foramen incisivo (figura 13-8). El segmento premaxilar suele proyectarse más allá de los contornos normales de la cara cuando se observa de perfil. El mecanismo que subyace con frecuencia al labio leporino es la hipoplasia del proceso maxilar que impide que se establezca el contacto entre los procesos maxilares y nasal medial.

El paladar hendido se origina por la no fusión o por la fusión incompleta de los procesos palatinos laterales (figuras 13-17 B y 13-18). La extensión de la hendidura va desde afectar toda la longitud del paladar hasta algo tan mínimo como una úvula bífida. Como sucede con el labio leporino, la causa del paladar hendido suele ser multifactorial. Algunos síndromes cromosómicos (como la trisomía 13) se caracterizan por una elevada incidencia de hendiduras. En otros casos, el labio leporino y el paladar hendido pueden vincularse a la acción de un teratógeno químico (por ejemplo, medicamentos anticonvulsionantes). Los experimentos en ratones han demostrado que la incidencia del paladar hendido después de la exposición a una dosis de cortisona tiene una alta correlación con el sustrato genético del ratón. La mayor incidencia del paladar hendido en las hembras parece estar relacionada con que los procesos palatinos laterales se fusionan en ellas cerca de una semana más tarde que en los machos, con lo cual se prolonga el período susceptible.

HENDIDURA FACIAL OBLICUA

Este raro defecto se produce cuando el proceso nasolateral no se fusiona con el proceso maxilar, casi siempre como resultado de la hipoplasia de una de las masas tisulares (figura 13-19 A). A menudo se manifiesta como una fisura tapizada de epitelio que corre desde el labio superior hasta la comisura interna del ojo.

MACROSTOMÍA (HENDIDURA FACIAL LATERAL)

Una afección aún más infrecuente llamada macrostomía (figura 13-19 ¡3) se presenta a causa de una hipoplasia o de una fusión deficiente de los procesos maxilares y mandibulares. Como su nombre lo indica, se manifiesta por una boca demasiado grande en uno o en ambos lados; en los casos más graves la hendidura puede llegar casi hasta la oreja.

LABIO LEPORINO MEDIAL

Otra anomalía poco frecuente, el labio leporino medial, es el resultado de la fusión incompleta de los dos procesos nasomediales (figura 13-19 C).

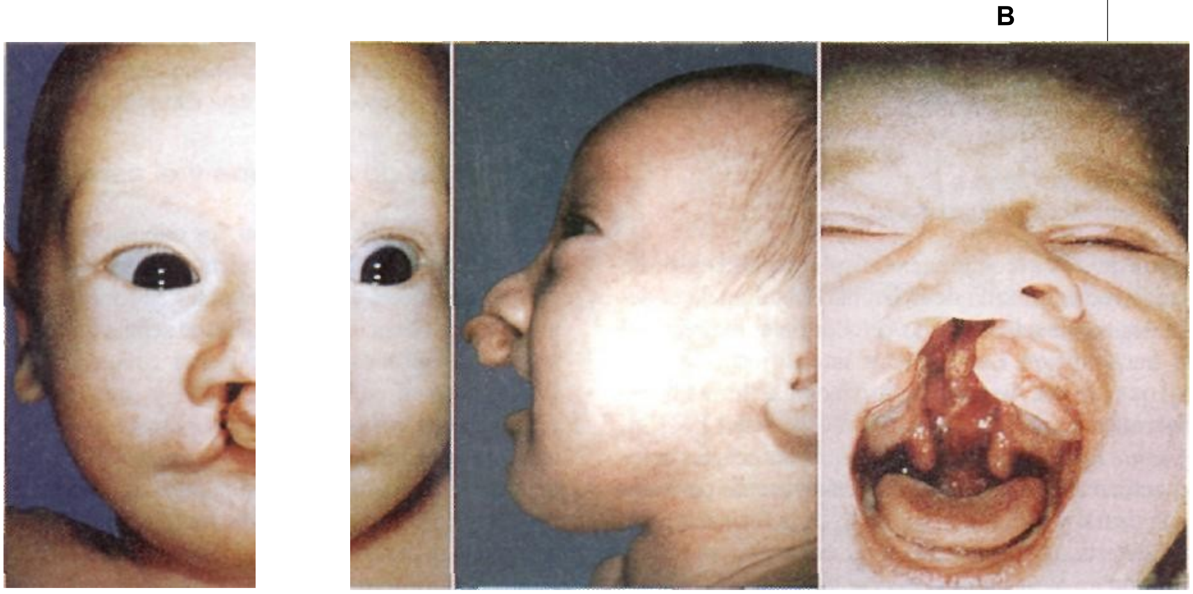


Figura 13-17 A. Vistas frontal y lateral de un bebé con labio leporino y paladar hendido. En la vista lateral, nótese que el segmento premaxilar está proyectado hacia arriba. B. Labio leporino unilateral con paladar hendido completo. Obsérvese la úvula duplicada en la parte posterior de la cavidad oral (cortesía de A. Burdi, Ann Arbor, Michigan).

CORRELACIÓN CLÍNICA 13-1

Malformaciones de la cara y la región oral *(continuación*

HOLOPROSENCEFALIA

La holoprosencefalia incluye un amplio espectro de malformaciones, todas basadas en el desarrollo defectuoso del prosencéfalo y las estructuras cuya formación normal depende de las influencias de esta región del cerebro. El defecto surge al comienzo del embarazo cuando el prosencéfalo está en desarrollo y los defectos cerebrales por lo general implican a las estructuras del archiencéfalo (por ejemplo, el sistema olfatorio). Debido a la influencia del cerebro sobre los tejidos circundantes, los defectos primarios del prosencéfalo suelen manifestarse en el exterior como malformaciones faciales, casi siempre una reducción de los tejidos del proceso frontonasal.

En los casos extremos la holoprosencefalia puede dar lugar a una ciclopía (figura 7-16), en la cual la ausencia casi total del tejido de las reglones superior y media de la cara da como resultado una convergencia y la fusión de los primordios oculares. Los defectos de reducción de la nariz también pueden estar afectados. La nariz puede estar ausente o bien representada por una probóscide tubular (o dos de estas estructuras) ocasiones incluso localizadas por encima del ojo. Los defectos de la línea del labio superior también pueden atribuirse a la holoprosencefalia (figura 13-19 C).

Algunos casos de holoprosencefalia (por ejemplo, el síndrome de Meckel, que comprende labio leporino en la línea media, ausencia o hipoplasia del bulbo olfatorio y anomalías nasales) pueden atribuirse a causas genéticas, El síndrome de Meckel es una afección autosómica recesiva. Las investigaciones recientes han demostrado que varios tipos de holoprosencefalia hereditaria son el resultado de mutaciones del gen *sonic hedgehog,* que normalmente induce la formación de numerosas estructuras de la línea media en el prosencéfalo. En su ausencia, los primordios bilaterales normales, como los campos ópticos, se fusionan, lo que da como resultado grados variables de ciclopía. La exposición de

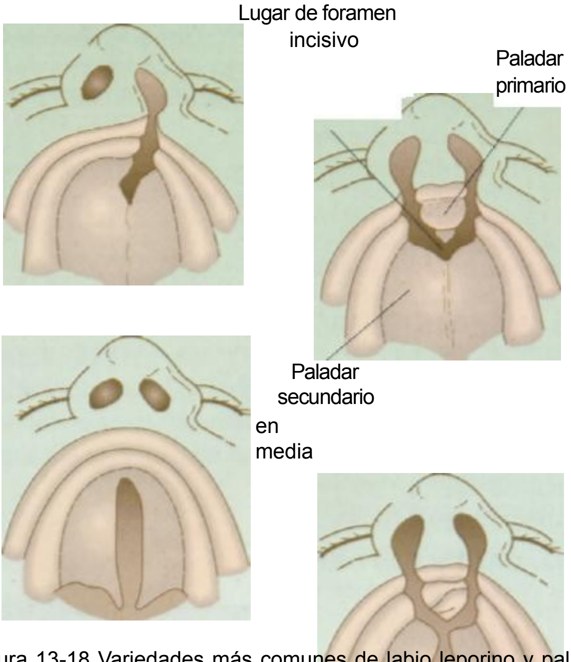


Figura 13-18 Variedades más comunes de labio leporino y paladar hendido, A. Hendidura unilateral que pasa por el labio y entre la premaxila (paladar primario) y el paladar secundario. B. Labio leporino y paladar hendido bilateral similar al que se observa en el paciente de la figura 13-17 A). C. Paladar hendido en la línea media. D. Labio leporino y paladar hendido bilateral que se continúan con una hendidura en la línea media del paladar secundario.

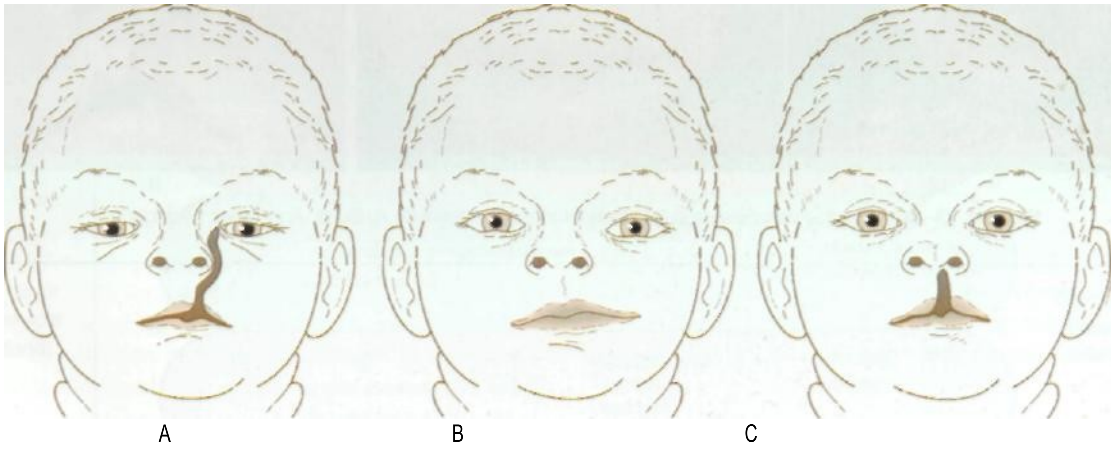


Figura 13-19 Variedades de hendiduras faciales. A. Hendidura facial oblicua combinada con labio leporino, B. macrostomía, C. labio leporino medial con una hendidura nasal parcial.

Continía

CORRELACIÓN CLÍNICA 13-1

Malformaciones de la cara y la región oral *(continuación)*

los animales de laboratorio a un exceso de ácido retinoico, causa una mala regulación de los genes de la cascada del *sonic hedgehog,* y ocasiona holoprosencefalia posiblemente también esto ocurra a los seres humanos. La mayoría de los casos de esta malformación parecen ser multifactoriales, aunque se sospecha que el consumo de alcohol por parte de la madre durante el primer mes del embarazo sea una de las causas principales de este problema. Las trisomías de los cromosomas 13 y 18 suelen asociarse con holoprosencefalia.

DISPLASIA FRONTONASAL

La displasia frontonasai abarca varias malformaciones nasales que provienen de un exceso de tejido en el proceso frontonasai. El espectro de las anomalías comprende un puente nasal ancho e hipertelorismo (distancia excesiva entre los ojos). En casos graves las dos narinas están separadas, a menudo por varios centímetros, y también puede tener un labio leporino medial (figura 13-20).

ANOMALÍAS DE LOS DIENTES

En los dientes se produce una gran variedad de defectos. Algunos de ellos son anomalías del patrón de desarrollo y pueden ser el reflejo de anormalidades en las instrucciones morfogenéticas de la cresta neural secundarias a defectos del crecimiento de la mandíbula. La morfogénesis anormal de los dientes individuales es frecuente, y tiene variaciones como raíces adicionales o distorsionadas, "perlas" de esmalte (pequeñas masas de esmalte) localizadas a lo largo de los dientes, y anomalías en la forma de las coronas. En un nivel diferente se encuentran la amelogénesis imperfecta y la dentinogénesis imperfecta. Estas raras afecciones genéticas se caracterizan por un defecto en la expresión de una o más proteínas de la matriz del esmalte o la dentina. Se están haciendo avances en la identificación de ciertos genes específicos que están alterados en estas afecciones. Por ejemplo, una mutación en un solo punto del Msx-1 se ha encontrado en miembros de una familia a la que le faltaban todos los segundos premolares y los terceros molares permanentes. Los defectos en el funcionamiento de muchos de los genes importantes en el desarrollo inicial de los dientes da como resultado la ausencia o la deficiencia en la formación del diente.

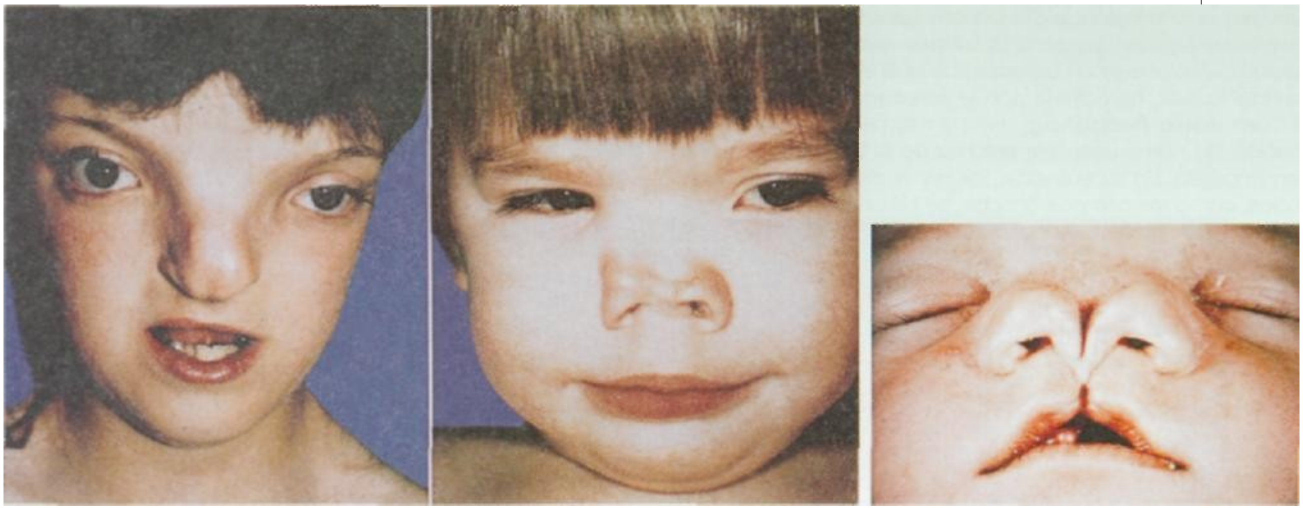
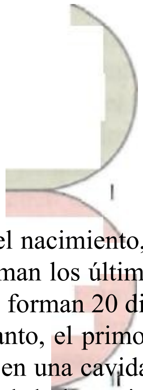


Figura 13-20 Grados variables de displasia frontonasai (cortesía de A. Burdi, Ann Arbor, Michigan).



un nuevo patrón de síntesis, en el cual se producen dos clases de proteínas: las **amelogeninas y** las **esmaltinas.** Aproximadamente el 5% del esmalte es matriz orgánica, y cerca del 90% de ésta corresponde a las amelogeninas; las esmaltinas componen casi todo el resto. Estas se secretan antes de las amelogeninas y pueden servir de núcleos para la formación de los cristales de **hidroxiapatita,** el principal componente inorgánico del esmalte.

Los genes de amelogenina están localizados en los cromosomas X y Y en los seres humanos. Los del esmalte se han conservado considerablemente durante toda la filogenia de los vertebrados. Se ha sugerido que en los primeros vertebrados el esmalte sólo servía como parte de un aparato electrorreceptor.

Erupción y sustitución de los dientes

Cada pieza dental tiene un momento específico para su erupción y su sustitución (tabla 13-1). Con el crecimiento de la raíz, la corona cubierta de esmalte empuja a través del epitelio oral y sobresale. La secuencia de la erupción comienza con los incisivos centrales, casi siempre unos pocos meses después del nacimiento, y suele proseguir paso a paso hasta que se forman los últimos molares al final del segundo año. En total se forman 20 dientes caducos o de leche.

Entre tanto, el primordio de los dientes permanentes está embebido en una cavidad que se extiende hacia el hueso del lado lingual de la cavidad alveolar en la cual el diente está anclado (figura 13-14 F). Conforme se desarrollan los dientes permanentes, su crecimiento causa la reabsorción de la raíz del diente caduco; cuando se ha destruido una cantidad suficiente de la raíz, éste se cae y deja el espacio para que el diente permanente ocupe su lugar. La secuencia de la erupción de los dientes permanentes es la misma que la de los caducos, pero se forman doce piezas dentales permanentes más (para un total de 32) sin que haya los dientes caducos correspondientes.

La formación y la erupción de los dientes son factores importantes en el crecimiento de la región media de la cara, que tiene lugar en gran parte después del nacimiento. El desarrollo de los dientes y el crecimiento correspondiente de la mandíbula para dar campo a las piezas, junto con el desarrollo de los senos paranasales, explican gran parte de la masa de la región media de la cara.

Estructuras del arco branquial

Derivado adulto de la hendidura branquial	Arco número	Arco aórtico	Par craneal	Ejemplos de músculos branquiométricos	Derivados esqueléticos	Derivados adultos de la bolsa faríngea y de las estructuras de revestimiento
Oído externo Conducto auditivo externo	(mandibular)	I (arteria maxilar)	V (trigémino)	Músculos de la masticación, tensor del tímpano, milohioideo, tensor del velo del paladar, vientre anterior del digástrico	Martillo, yunque, ligamento esfenomandibular, cartílago de Meckel, anillo timpánico	Trompa de Eustaquio del oído medio
	(hioideo)	(arteria tiroidea, arteria estapedia)	Vil (facial)	Músculos mímicos, estapedio, estilohioideo, vientre posterior del digástrico	Estribo, apófisis estiloides, ligamento estilohioideo, cuerpo menor de hioides, parte del cuerpo del hioides	Fosa supratonsilar
Seno cervical (transitorio)		I (arteria carótida interna)	IX (glosofaríngeo)	Estilofaríngeo	Cuerno mayor del hioides, parte del cuerpo del hioides	Timo, glándula paratiroides inferior
	IV	IV (arteria subclavia derecha y aorta)	X (vago)	Musculatura faríngea y laríngea	Cartílagos laríngeos	Glándula paratiroides superior, cuerpo

IV

ultimobranqui al

Figura 13-21 Derivados de la faringe.

DESARROLLO DE LA FARINGE Y SUS DERIVADOS

Si se tiene en cuenta la complejidad de la organización estructural de la faringe embrionaria, no es de extrañarse que una gran diversidad de estructuras se originen en la región faríngea; ello permite muchas posibilidades para el desarrollo anómalo, las cuales se discuten en la correlación clínica 13-2 (págs. 317 a 319). En esta sección se explican en detalle aspectos del desarrollo tardío que conducen a la formación de estructuras específicas. Los derivados en el adulto de las regiones de la faringe y los arcos branquiales se resumen en la fiuura 13-21.

Desarrollo externo de la región faríngea

En su superficie, la región branquial (faríngea) se caracteriza por cuatro arcos branquiales con las hendiduras que los separan (figura 13-4). Estas estructuras dan origen a múltiples derivados.

Arcos branquiales

Además de estar llenos de mesénquima (en su mayoría derivado de la cresta neural, con excepción del mesodermo premuscular, que procede de los somitómeros), cada arco branquial tiene una arteria principal (arco aórtico) y un par

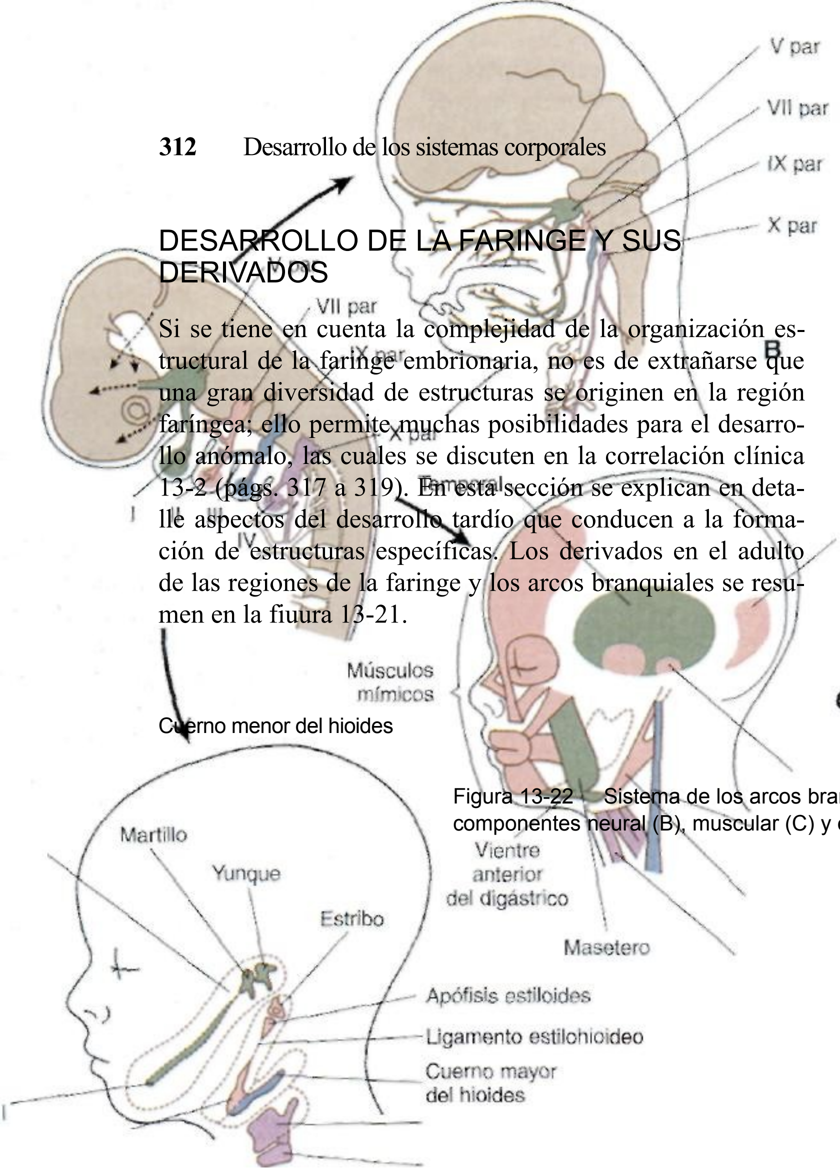

V par
VII par
IX par
X par
B
VII par
IX par
X par
Temporal
I
II
III
IV
Músculos mímicos
C
Cuerno menor del hioides
Cartílago tiroides Cartílago cricoides
Vientre anterior del digástrico
Masetero
Martillo
Yunque
Estribo
Apófisis estiloides
Ligamento estilohioideo
Cuerno mayor del hioides
Occipital
Auricular
Estilofaríngeo
Vientre posterior del digástrico
Ligamento esfenomandibular
Músculos faríngeos
Cartílago de Mecke

Figura 13-22 Sistema de los arcos branquiales (A) y derivados adultos de sus componentes neural (B), muscular (C) y esquelético (D).

craneal (figura 13-21). Cada uno también tiene un cordón central de mesénquima cartilaginoso, que dará lugar a derivados esqueléticos adultos específicos. Es muy importante comprender la relación existente entre los arcos branquiales y su inervación y su irrigación sanguínea, ya que los tejidos suelen mantener su relación con su nervio original conforme emigran o se desplazan desde su lugar de origen en el sistema de los arcos branquiales.

El **primer arco branquial** (mandibular) contribuye sobre todo a estructuras de la cara (tanto las porciones maxilares como mandibulares) y del oído (figura 13-21). Su cordón cartilaginoso central, el cartílago de Meckel, es un componente importante de la mandíbula embrionaria hasta que es rodeado por hueso intramembranoso formado localmente, y que da lugar a la mandíbula definitiva. Al final del desarrollo la parte distal del cartílago de Meckel experimenta una reabsorción a causa de una gran apoptosis de los condrocitos. En su región más dorsal, el cartílago de Meckel forma el **ligamento esfenomandibular,** el **ligamento anterior del martillo,** y el **martillo** (figura 13-22). Además, el yunque surge de un primordio del **cartílago cuadrado.** La musculatura del primer arco se relaciona con la masticación, la faringe y el oído medio. Una característica común de estos músculos es su inervación por el trigémino (V par).

Una molécula de activación (señales), la **endotelina-1** (ET-1), desempeña un papel importante en el desarrollo del primer arco faríngeo. La ET-1 se expresa principalmente en el epitelio que cubre el arco y, en su ausencia, la mayor parte de las estructuras derivadas de este arco no se forman adecuadamente. La ET-1 está implicada en las señales epiteliales y de la cresta neural que son importantes en la formación de los derivados del primer arco.

El **segundo arco branquial** (hioideo) también forma una cadena de estructuras esqueléticas desde el cuerpo del hueso hioides hasta el **estribo** del oído medio. Si bien gran parte del mesodermo del segundo arco migra a la cara para formar los **músculos de la expresión facial,** otros músculos se relacionan con otros derivados esqueléticos del segundo arco, un buen ejemplo de ello es el **músculo estapedio** asociado con el estribo. Estos músculos del segundo arco están inervados por el nervio facial (Vil par).

El patrón del segundo arco faríngeo recibe una gran influencia del gen *homeobox Hoxa-2.* Cuando este gen se bloquea en los ratones, no se forman los derivados esqueléticos del segundo arco. Resulta interesante anotar que el segundo arco en estos animales mutantes contiene duplicados en espejo de muchos de los huesos del esqueleto del primer arco. Una posible explicación para este fenómeno es que la formación de las estructuras del primer arco es una condición previa para las del segundo arco, pero que es superada por la influencia del Hoxa-2.

Los **arcos branquiales 111** y **IV** no tienen otro nombre. El tercero da lugar a las estructuras relacionadas con el hueso hioides y la porción superior de la faringe. El esqueleto del tercer arco se convierte en el cuerno mayor del hueso hioides. El derivado muscular (estilofaríngeo) del tercer arco está inervado por el nervio glosofaríngeo (IX par). El cuarto arco da origen a ciertos músculos y cartílagos de la laringe y la parte inferior de la faringe. Los músculos están inervados por el vago (X par), que también se prolonga hacia las cavidades torácica y abdominal.

Hendiduras branquiales

La primera hendidura branquial es la única que persiste como una estructura reconocible en el adulto: el **conducto auditivo externo.** Al aumentar de tamaño la porción externa del segundo arco (un homólogo filogenético del opércu-lo [cubierta de las agallas] de los peces) cubre los surcos II y III. El crecimiento del segundo arco se debe a la presencia de un centro de emisión de señales en el vértice de su ectodermo; los arcos III y IV carecen de este centro de señales. Al igual que en los primordios faciales, este centro de señales produce *sonic hedgehog,* FGF-8 y BMP-7, los cuales estimulan el crecimiento del mesénquima subyacente. Durante el período en el que el arco hioideo (segundo) los cubre, los surcos II y III reciben el nombre colectivo de **seno cervical** (figura 13-23). Conforme avanza el desarrollo, el ectodermo posterior del segundo arco se fusiona con el ectodermo de una eminencia (eminencia cardíaca) localizada inmediatamente caudal al cuarto arco, y esto hace que el seno cervical desaparezca y que se modifiquen los contornos externos del cuello.

Faringe y bolsas faríngeas

La faringe embrionaria se transforma directamente en la faringe adulta de paredes lisas. Más interesante desde el punto de vista del desarrollo resulta el destino de las bolsas faríngeas y de su epitelio de revestimiento.

Como las dos primeras hendiduras branquiales, las **primeras bolsas faríngeas** tienen una participación importante en la formación del oído. El extremo de cada bolsa crece hasta convertirse en el **antro timpánico** del oído medio, y el resto se convierte en la **trompa auditiva (de Eustaquio)** que conecta el oído medio con la faringe (figura 12-22).

Las **segundas bolsas faríngeas** se hacen más superficiales y menos diferenciadas conforme el desarrollo avanza. Más tarde en el período fetal unos cúmulos de tejido linfoide se adosan en las paredes y darán lugar a las **amígdalas palatinas.** Las bolsas propiamente dichas están representadas en el adulto sólo por la **fosa supratonsilar.**

La tercera bolsa faríngea es una estructura más compleja y consiste en una masa dorsal epitelial sólida y una porción ventral hueca y alargada (figura 13-23). Hacia la quinta semana de gestación, pueden reconocerse en el endodermo de la masa sólida dorsal unas células identificables como tejido **paratiroideo.** La elongación ventral de la tercera bolsa se diferencia en la porción epitelial del **timo.** Los primordios del timo y de las glándulas paratiroides pierden su conexión

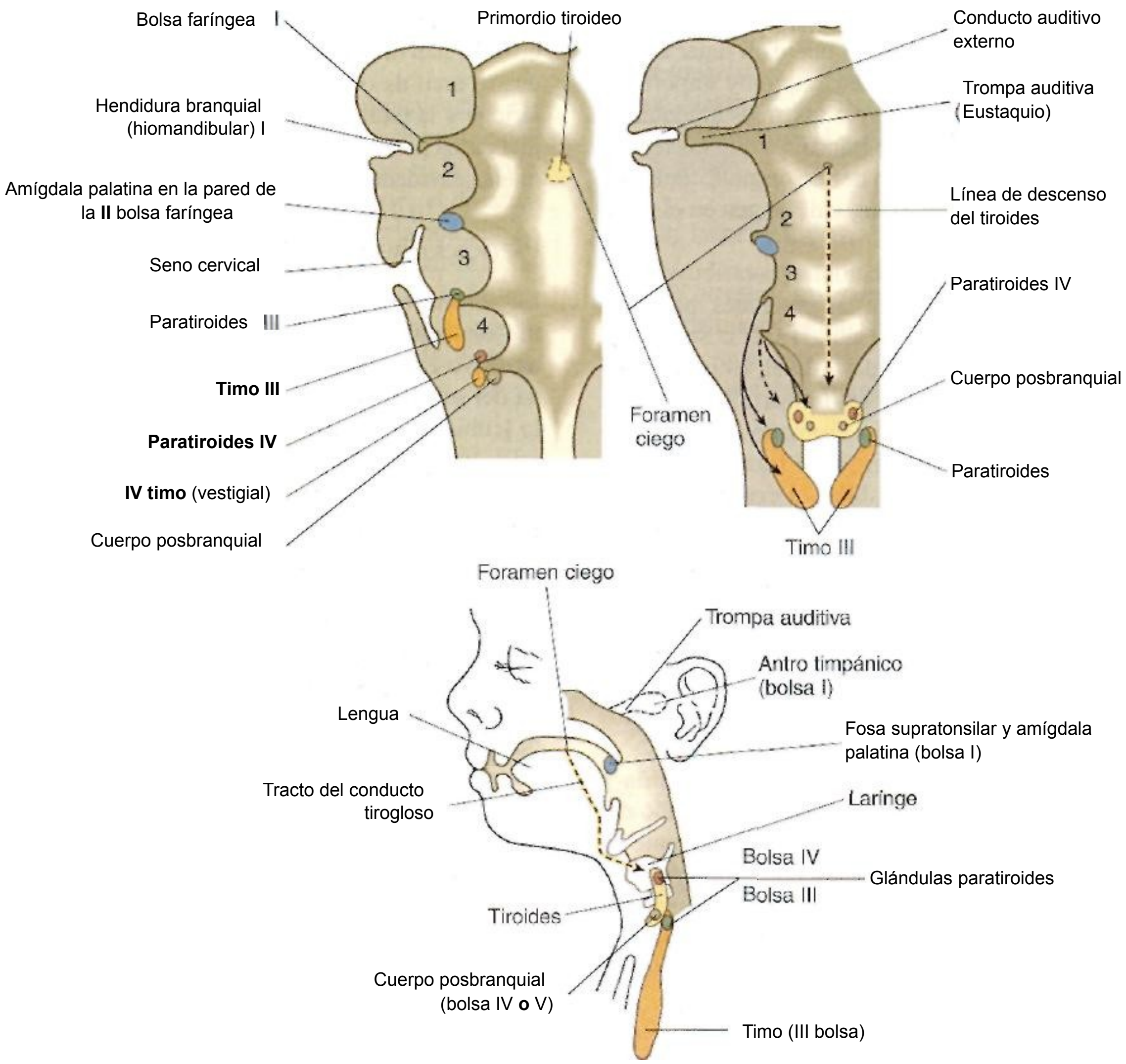

Bolsa faríngea I
Primordio tiroideo
Conducto auditivo externo
1
Hendidura branquial (hiomandibular) I
Trompa auditiva (Eustaquio)
2
1
Amígdala palatina en la pared de la II bolsa faríngea
Línea de descenso del tiroides
2
Seno cervical
3
3
Paratiroides IV
4
Paratiroides III
4
Timo III
Cuerpo posbranquial
Paratiroides IV
Foramen ciego
Paratiroides
IV timo (vestigial)
Cuerpo posbranquial
Timo III
Foramen ciego
Trompa auditiva
Antro timpánico (bolsa I)
Lengua
Fosa supratonsilar y amígdala palatina (bolsa I)
Tracto del conducto tirogloso
Laringe
Bolsa IV
Glándulas paratiroides
Bolsa III
Tiroides
Cuerpo posbranquial (bolsa IV o V)
Timo (III bolsa)

Figura 13-23 Orígenes embrionarios y trayectos de los primordios de las glándulas derivadas de las bolsas faríngeas y del suelo de la faringe.

con la tercera bolsa faríngea y migran en dirección caudal a partir de su lugar de origen. Aunque el III primordio paratiroideo inicialmente migra junto con el primordio tímico, continúan su migración hacia la línea media. Allí se adosan a la glándula tiroides, y sobrepasan los primordios paratiroideos de la cuarta bolsa para formar las **glándulas paratiroides inferiores.** La tercera bolsa faríngea desaparece.

La **cuarta bolsa faríngea** se estructura de forma algo parecida a como lo hace la tercera, con un IV primordio paratiroideo sólido bulboso y dorsal. Además, contiene una pequeña evaginación epitelial ventral, que en algunas especies aporta algún componente al timo. En los seres humanos el componente tímico de la cuarta bolsa es vestigial. En la parte más ventral de cada cuarta bolsa se encuentra otra estructura llamada **cuerpo posbranquial (ultimobranquial)** como se ilustra en la figura 13-23.

No se sabe con certeza el origen celular y la composición de los cuerpos posbranquiales. Según una teoría los cuerpos posbranquiales derivan exclusivamente del endodermo faríngeo, algunos datos recientes sugieren que las células de la cresta neural migran hacia los cuerpos posbranquiales y terminan por convertirse en el componente secretorio de estas estructuras.

Como sucede con sus homologas de la tercera bolsa, el IV primordio paratiroideo pierde su conexión con la cuarta bolsa y migra hacia la glándula tiroides y formará las **glándulas paratiroides superiores.** Los cuerpos posbranquiales también migran hacia la tiroides, y se incorporan a ella como **células parafoliculares** o **C.** Estas células, cuyo origen está en la cresta neural, producen la hormona polipeptídica **calcitonina,** cuya acción es reducir la concentración de calcio en la sangre. Las glándulas paratiroides producen **hor-**

mona paratiroidea, que aumenta los niveles de calcio en la sangre.

Estructuras de la línea media que surgen de la faringe

El primordio impar de la **glándula tiroides** aparece en la línea media ventral de la faringe entre la primera y la segunda bolsas (figura 13-23). El primordio tiroideo comienza en la cuarta semana como un engrosamiento endotelial en situación inmediatamente caudal al tubérculo medio de la lengua (tubérculo impar) y pronto se alarga para formar un conducto descendente llamada **divertículo tiroideo.** La extensión caudal de este divertículo crece y se bifurca para formar la glándula tiroides propiamente dicha, que consta de dos lóbulos principales conectados por un istmo. Durante algún tiempo la glándula sigue unida a su lugar de origen mediante un estrecho **conducto tirogloso.** Hacia la séptima semana, cuando el tiroides ha alcanzado su localización final en el nivel del segundo y el tercero cartílagos traqueales, el conducto tirogloso ha involucionado casi por completo. No obstante, en cerca de la mitad de la población la porción distal del conducto tirogloso se mantiene y constituye el **lóbulo piramidal del tiroides.** El lugar de origen del primordio tiroideo persiste como el **foramen ciego,** una pequeña depresión ciega localizada en la base de la lengua.

La glándula tiroides experimenta su diferenciación histológica y se vuelve funcional relativamente pronto en el desarrollo embrionario. Hacia la décima semana de gestación, se hacen evidentes los folículos que ya contienen algo de material coloide, y unas pocas semanas después la glándula comienza a sintetizar **tiroglobulina** no yodada. La secreción de **triyodotironina,** una de las formas de la hormona tiroidea, puede detectarse hacia el final del cuarto mes.

Timo y órganos linfoides

El par de primordios tímicos endodérmicos comienza a migrar durante la sexta semana desde su origen en la bolsa faríngea. Sus vías migratorias las llevan a través de un sustrato de células mesenquimatosas hasta que alcanzan el área del futuro mediastino dorsal al esternón. Hacia el final de su migración, los dos lóbulos tímicos que se encuentran en estrecha aposición son todavía estructuras epiteliales; no obstante, muy pronto las cubre una cápsula de tejido conectivo derivado de la cresta neural, que también forma tabiques entre los cordones epiteliales endodérmicos. Si falta la cresta neural, el timo no se desarrolla. Así pues, una interacción entre los componentes de la cresta neural y los endodérmicos del primordio tímico condiciona a éste último para la posterior diferenciación de su estructura y su función.

Aproximadamente entre la novena y la décima semanas de gestación, los precursores de los timocitos **(protimocitos)** que se transportan por la sangre y que se originan en el tejido hematopoyético, comienzan a invadir el timo epitelial, se supone que como respuesta a la secreción de péptidos por el. En la glándula los protimocitos desplazan a un lado a las células epiteliales, que forman un **retículo epitelial** esponjoso. Bajo la influencia del epitelio tímico los protimocitos proliferan y se redistribuyen, formando las zonas cortical y medular del timo. Hacia la semana 14 o la 15, penetran en él vasos sanguíneos y una semana más tarde se producen cúmulos de células epiteliales a los **corpúsculos de Hassal,** pequeños y esféricos. En este momento la organización general del timo es la misma que la del adulto. Desde el punto de vista funcional, la acción de varias **hormonas tímicas** hacen que el timo condicione o instruya a los protimocitos que migran hacia su interior para que se conviertan en miembros competentes de la familia de los **linfocitos T,** los cuales a su vez dejan el timo y van a poblar otros órganos linfoides (por ejemplo, ganglios linfáticos, bazo) ya como células inmunológicas totalmente funcionales.

Los linfocitos T están implicados ante todo en las **respuestas de la inmunidad mediada por células.** Otra población de linfocitos que también se origina en la médula ósea recibe las instrucciones necesarias para convertirse en **linfocitos B,** son los mediadores de las **respuestas inmunológicas humorales.** Los precursores de los linfocitos B **(células preB)** también deben acondicionarse para adquirir su función total, pero este fenómeno no se produce en el timo. En las aves, las células preB pasan por un órgano linfoide cloacal llamado **bolsa de Fabricio,** donde se condicionan. Los seres humanos no poseemos la bolsa, pero se presume que su equivalente funcional existe, aunque aún no se ha identificado. Se piensa que el acondicionamiento de los linfocitos B tiene lugar en la médula ósea; en los embriones jóvenes es posible que se produzca en el hígado.

El timo y la bolsa o su equivalente en los mamíferos suelen denominarse **órganos linfoides centrales.** Las estructuras linfoides que son invadidas por linfocitos T y B se denominan **órganos linfoides periféricos** (la figura 13-30 muestra el desarrollo y la función del sistema linfoide).

Formación de la lengua

La lengua comienza a desarrollarse a partir de una serie de engrasamientos ventrales situadas en el suelo de la faringe más o menos al mismo tiempo que se forma el paladar en la boca. Los tejidos de la lengua se desplazan mucho, lo que dificulta la comprensión de las características morfológicas del adulto si no se conocen los elementos básicos de su desarrollo embrionario.

En los embriones de cinco semanas de vida, la lengua está representada por un par de **engrosamientos linguales laterales** situadas en las regiones ventrales de los primeros arcos branquiales y dos engrosamientos mediales impares. El **tubérculo impar** está localizado entre el primero y el segundo arcos, y la **cópula** (yugo) une el segundo arco con el tercero (figura 13-31 A y B). El foramen ciego, que marca la localización original del primordio tiroideo, sirve como

CORRELACIÓN CLÍNICA 13-2

Anomalías y síndromes que afectan a la faringe y los arcos branquiales

SÍNDROMES QUE IMPLICAN AL PRIMER ARCO BRANQUIAL

Hay varios síndromes que cursan con hipoplasia de la mandíbula y otras estructuras que provienen del primer arco branquial. No obstante, los mecanismos que subyacen en la hipoplasia no están claros. Sin duda varios síndromes tienen base genética. Todavía está por aclararse si la hipoplasia de las estructuras derivadas del primer arco en los seres humanos está relacionada con deficiencias de la función de la en-dotelina-1 (pág. 313). La hipoplasia de la región inferior de la cara también se ha asociado con la ingestión de isotretinoína (un derivado de la vitamina A que se usa para el tratamiento del acné) durante el comienzo del embarazo.

El síndrome de Pierre Robin comprende micrognatia extrema (mandíbula pequeña), paladar hendido y defectos asociados del oído. Suele existir un desequilibrio entre el tamaño de la lengua y una mandíbula muy hipoplásica, que puede ocasionar dificultad respiratoria provocada por el impedimento mecánico al paso de aire por la faringe causado por la lengua relativamente grande. Aunque muchos casos del síndrome de Pierre Robin son esporádicos, la etiología de otros parece ser genética.

El síndrome de Treacher Collins (disostosis mandibulofacial) es una afección hereditaria autosómica dominante. Comprende una gran variedad de anomalías, aunque no todas se encuentran siempre en un mismo paciente. Los

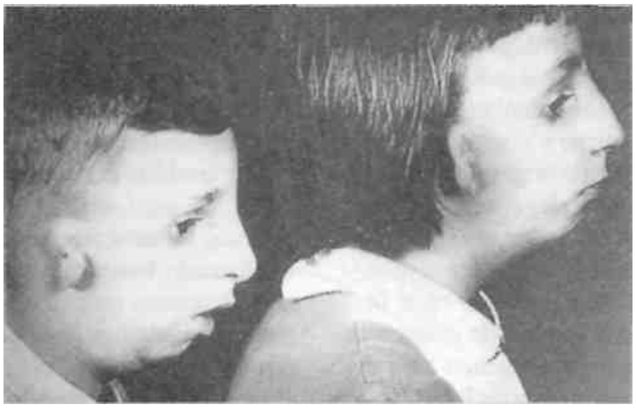


Figura 13-24 Hermanos afectados por el síndrome de Treacher Collins (cortesía de A. Burdi, Ann Arbor, Michigan).

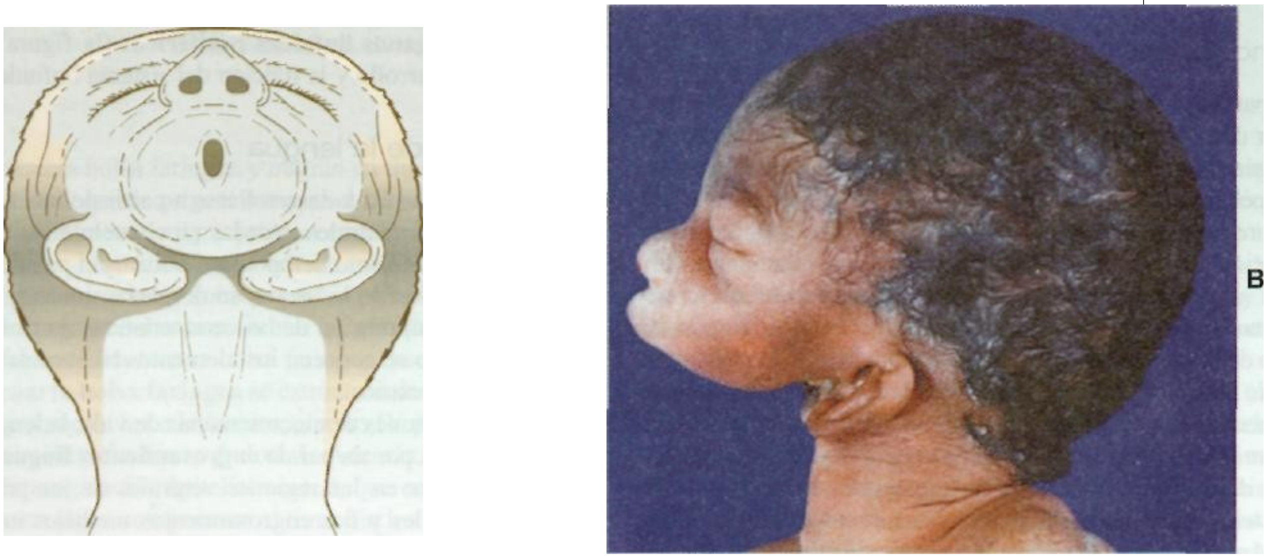


Figura 13-25 Agnatia. A. vista ventral de la cara de un bebé inclinada hacia atrás, B. vista lateral de la cara de un feto con agnatia. Obsérvese la localizacion cervical de las orejas (cortesía de M. Barr, Ann Arbor, Michigan).

CORRELACIÓN CLÍNICA 13-2

Anomalías y síndromes que afectan a la faringe y los arcos branquiales *(continuación)*

componentes comunes del síndrome incluyen hipoplasia de la mandíbula y de los huesos faciales, malformaciones del oído medio y del externo, paladar grival o hendido, dentición defectuosa y defectos de tipo coloboma en el párpado inferior (figura 13-24).

La forma más extrema de la hipoplasia del primer arco es la **agnatia,** en la cual la mandíbula prácticamente no se forma (figura 13-25). En la agnatia grave las oreja permanecen en la región ventral del cuello y pueden incluso estar unidas en la línea media.

QUISTES, SENOS Y FÍSTULAS LATERALES

Las malformaciones morfológicas como quistes, senos y fístulas laterales pueden guardar una relación directa con la persistencia anormal de las hendiduras branquiales, las bolsas faríngeas o ambos. Un **quiste** es una cavidad completamente cerrada tapizada por epitelio que puede derivarse de la persistencia de una parte de una bolsa faríngea, una hendidura branquial o un seno cervical. El **seno** es un trayecto cerrado en un extremo y abierto hacia el exterior o hacia la faringe. La **fístula** (término latino que significa "tubo") es un conducto tapizado por epitelio que está abierto por ambos extremos, en este caso hacia el exterior y hacia la faringe.

La localización posnatal de estas estructuras marca con exactitud la localización de sus orígenes embrionarios. Los orificios externos de las fístulas en el cuello se encuentran característicamente sobre el borde anterior del esternocleidomastoideo (figura 13-26). Las fístulas de los restos de las hendiduras branquiales II o III pueden formarse debido al cierre incompleto del seno cervical por el tejido del arco hioideo. Aunque están presentes desde el nacimiento, los quistes cervicales no suelen manifestarse antes de la pubertad. En esa época crecen debido al aumento de las secreciones del epitelio de revestimiento interno del quiste, como consecuencia de los cambios en la epidermis normal relacionados con la maduración de la adolescencia.

Los **senos o fístulas preauriculares,** que se encuentran en una región triangular situada frente a la oreja, también son frecuentes. Se supone que estas estructuras representan hendiduras persistentes entre los tubérculos preauriculares del primero y el segundo arcos. Las fístulas verdaderas **(fístulas cervicoaurales)** representan la persistencia de las porciones ventrales de la primera hendidura branquial. Éstas se extienden desde un orificio faríngeo hasta algún punto situado a lo largo de la trompa auditiva o incluso en el conducto auditivo externo.

RESTOS DEL CONDUCTO TIROGLOSO

Varias estructuras anómalas pueden persistir a lo largo del trayecto del conducto tirogloso. Puede encontrarse **tejido tiroideo ectopico** en cualquier lugar del trayecto migratorio del primordio tiroideo desde el foramen ciego en la lengua hasta el istmo de la glándula tiroides normal (figura 13-27). Hay que tener en cuenta este hecho para el diagnóstico clínico o el tra-

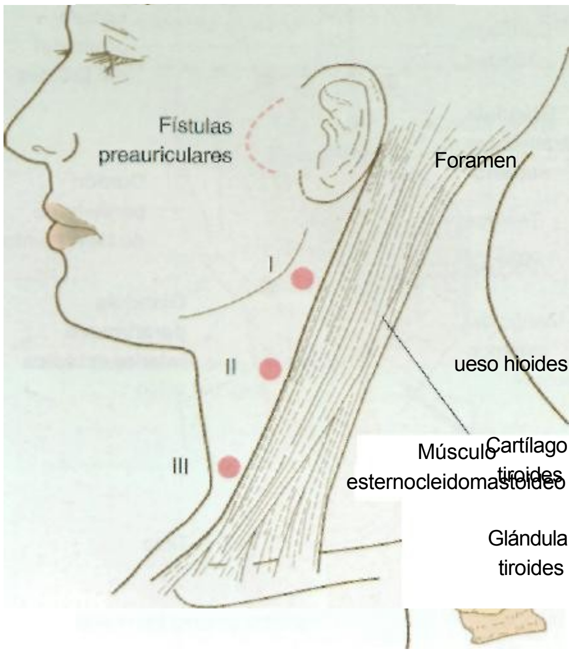


Figura 13-26 Localizaciones frecuentes de los quistes y senos *(círculos rojos)* cervicales laterales (branquiales) y las fístulas preauriculares. Los números romanos se refieren al origen de los quistes en la hendidura branquial.

Figura 13-27 Localizaciones frecuentes *(círculos rojos)* de los restos del conducto tirogloso.

Continúa

CORRELACIÓN CLÍNICA 13-2

Anomalías y síndromes que afectan a la faringe y los arcos branquiales *(continuación)*

tamiento quirúrgico de los carcinomas y otros problemas que afectan al tejido tiroideo. Menos comunes son los quistes o senos de la línea media que implican al primitivo conducto tirogloso (figura 13-28). Debido a su localización, suele ser fácil distinguirlos de sus homólogos cervicales laterales.

MALFORMACIONES DE LA LENGUA

La malformación más común de la lengua es la anquiloglosia (lengua atada). Su causa es una regresión incompleta del frenillo, el delgado tejido situado en la línea media que conecta la superficie ventral de ésta con el suelo de la boca. Otras malformaciones de la lengua menos comunes son la macroglosia y la microglosia, que se caracterizan por hiperplasia e hipoplasia del tejido lingual, respectivamente.

TEJIDO PARATIROIDEO O TÍMICO ECTÓPICO

Debido a sus amplias migraciones desde el comienzo de la embriogénesis, es frecuente encontrar las glándulas paratiroides y los componentes del timo en localizaciones anómalas (figura 13-29). Es característico que este desplazamiento no se acompañe de anomalías funcionales, pero es importante que el cirujano no descarte la posible existencia de tejido ectópico o incluso de paratiroides supernumerarias.

SÍNDROME DE DIGEORGE

El síndrome de DiGeorge es una deficiencia de la cresta neural craneal y se manifiesta por defectos inmunológicos e hipoparatiroidismo (cuadro 11-1). La patología subyacente es la ausencia de diferenciación del timo y de las paratiroides. Las anomalías asociadas son malformaciones de las estructuras del primer arco y defectos del tracto de salida del corazón, que también contiene una importante contribución de la cresta neural craneal. Los ratones mutantes Hoxa-3 muestran muchas de las características del síndrome de DiGeorge humano.

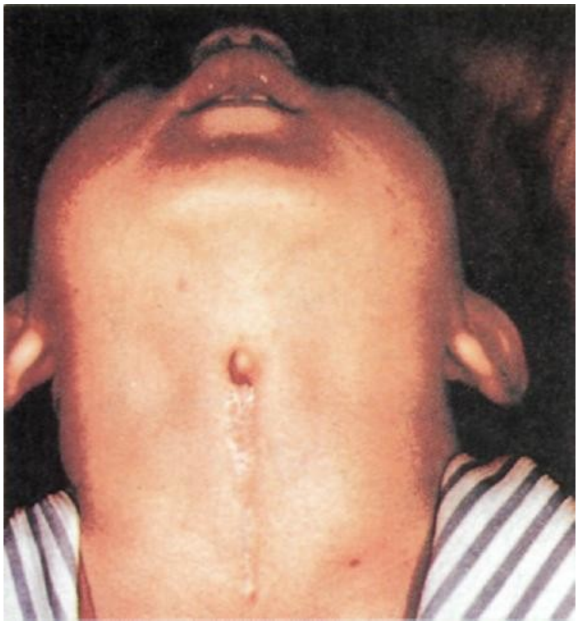


Figura 13-28 Individuo con quiste del conducto tirogloso en la línea media ventral del cuello (cortesía de A. Burdi, Ann Arbor, Michigan).

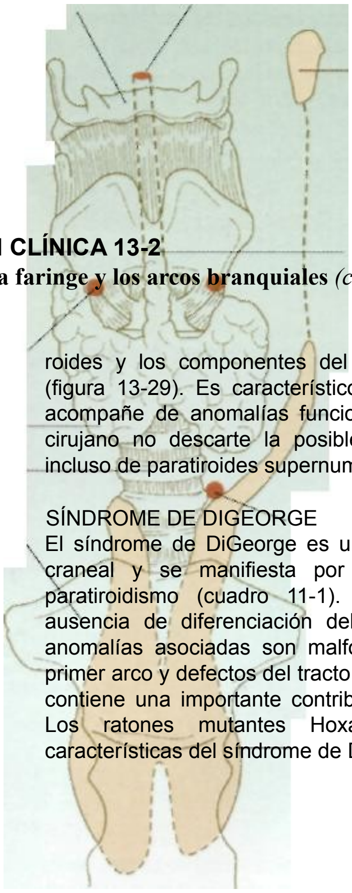

Hueso hioides
Quiste tirogloso
Tejido tímico accesorio
Glándula paratiroides -# no descendida
Cartílago tiroides
Lóbulo piramidal del tiroides
Glándula paratiroides superior
Cordón persistente de tejido tímico
Tiroides
Tráquea
Glándula paratiroides inferior ectópica
Mango del esternón
T

Figura 13-29 Localizaciones anómalas en las que pueden encontrarse glándulas faríngeas o porciones de las mismas.

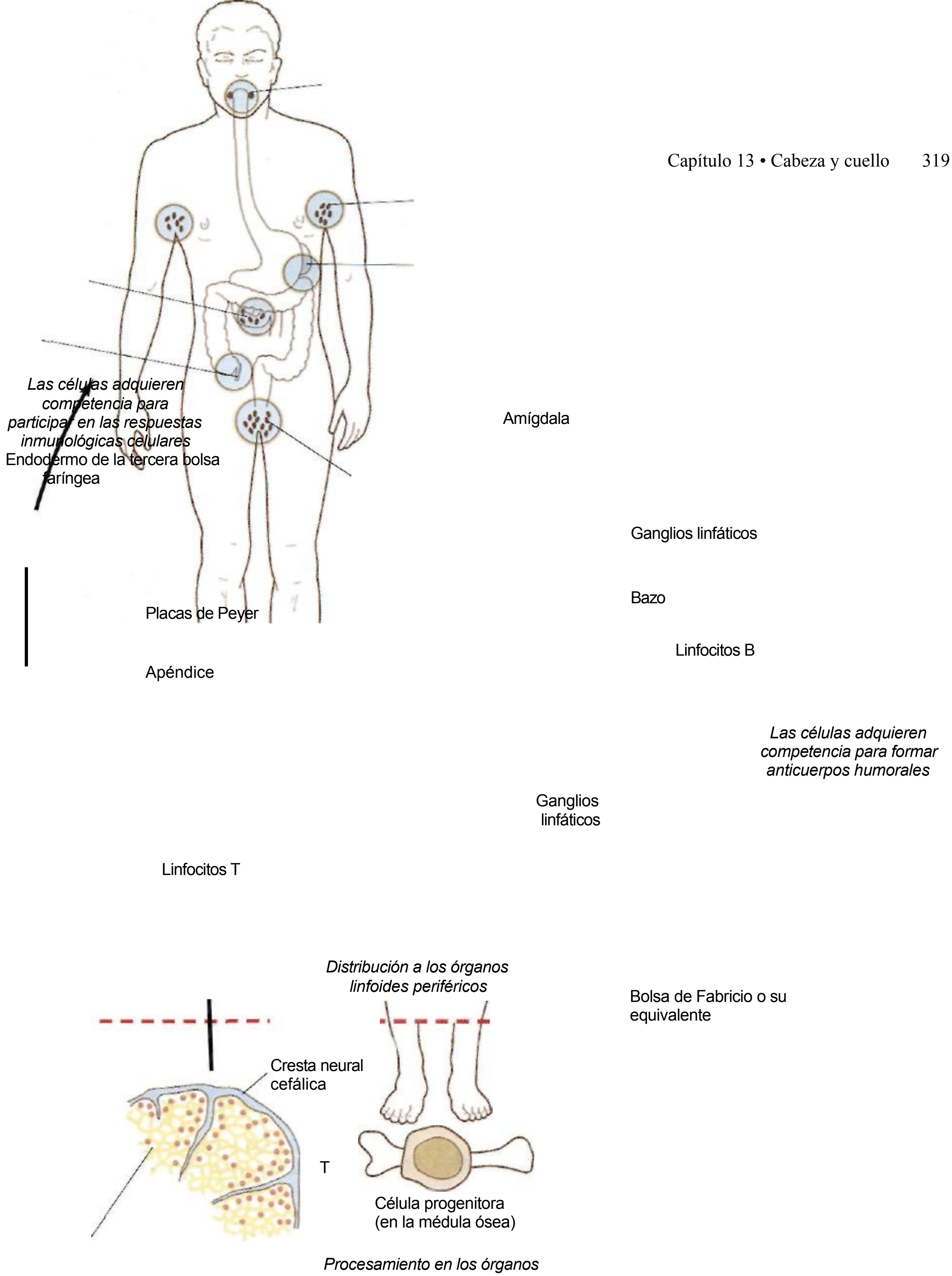
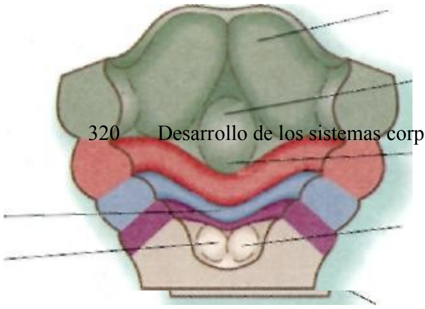
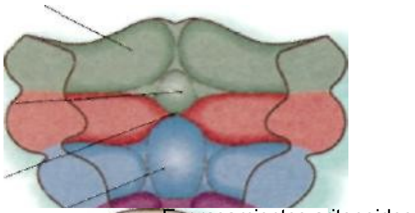
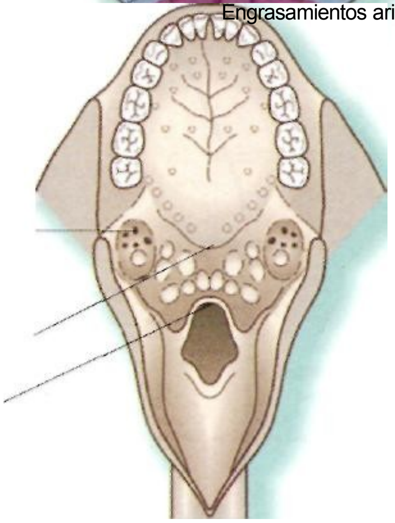

Las células adquieren competencia para participar en las respuestas inmunológicas celulares
Endodermo de la tercera bolsa faríngea
Amígdala
Ganglios linfáticos
Bazo
Placas de Peyer
Linfocitos B
Apéndice
Las células adquieren competencia para formar anticuerpos humorales
Ganglios linfáticos
Linfocitos T
Distribución a los órganos linfoides periféricos
Bolsa de Fabricio o su equivalente
Cresta neural cefálica
T
Célula progenitora (en la médula ósea)
Procesamiento en los órganos linfoides centrales

Figura 13-30 Desarrollo embrionario del sistema linfoide.







Engrasamientos aritenoides
Bolsas faríngeas
Engrasamientos linguales laterales
Cópula
Tubérculo mpar
Foramen ciego
Epiglotis Glotis
D
B
Engrasamiento lingual lateral
Tubérculo impar Foramen ciego
Engrasamiento lingual lateral
Engrasamiento aritenoide
Amígdala palatina
Tubérculo impar Foramen ciego
Epiglotis
Glotis
Engrasamiento aritenoide

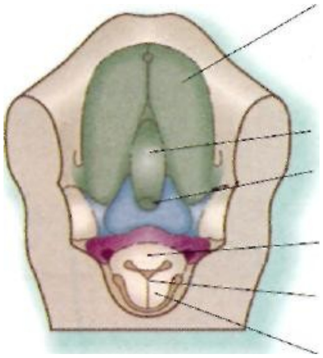


Figura 13-31 Desarrollo de la lengua vista desde arriba. A, a las 4 semanas, B. hacia el final de la 5 semanas, C. al comienzo de las 6 semanas, D. a la mitad de las 7 semanas, E. adulto.

puente que define el limite entre el tubérculo impar original y la cópula. En situación caudal a la cópula se encuentra otro engrosamiento que representa la **epiglotis.**

El crecimiento del cuerpo de la lengua se logra mediante una gran expansión de las tumefacciones linguales laterales, con una pequeña contribución del tubérculo impar (figuras 13-31 C y D). La raíz de la lengua se deriva de la cópula junto con tejido ventromedial adicional situado entre el tercero y el cuarto arcos branquiales.

Debido a su inervación por el nervio hipogloso (XII par), se supone que la musculatura de la lengua proviene de los **miotomas occipitales (postóticos)** y que ha migrado y recorrido una considerable distancia hacia los engrasamientos linguales, sin perder su inervación original. La inervación sensitiva general de la lengua refleja con precisión los orígenes del arco faríngeo del epitelio. Así, el epitelio lingual que cubre al cuerpo de la lengua está inervado por el trigémino (V par) en concordancia con el origen de las tumefacciones laterales en el primer arco. La raíz de la lengua también está inervada por el nervio glosofaríngeo (IX par -tercer arco) y por el vago (X par -cuarto arco). El epitelio del tercer arco sobrepasa el del segundo; por tanto, el VII par no da inervación sensitiva a la lengua.

Los pares VII (facial) y IX inervan las papilas gustativas. La contribución del VII par se ve facilitada por su rama, la cuerda del tímpano, que se une a la rama lingual del trigémi-

CASO CLÍNICO

Una mujer de 22 años que se veía muy nerviosa acudió a su médico quejándose de que sentía mucho calor, había perdido mucho peso y estaba sudando más de lo acostumbrado. Al examen físico la piel estaba caliente y de textura delgada, se percibía un temblor fino en los dedos y los ojos parecían ligeramente abultados. Como parte del seguimiento diagnóstico se le dio una dosis de yodo radioactivo; luego se le hizo una gammagrafía para localizarlo. Las imágenes mostraron que la mayor parte del yodo radioactivo se concentró en una pequeña masa de tejido localizada en la base de la lengua. Se le diagnosticó una neoplasia en la masa de tejido, pero la localización de la misma se atribuyó a una malformación congénita.

Explique la base embriológica de la localización de la neoplasia.

no y así llega al cuerpo de la lengua. Las papilas gustativas, que aparecen durante la séptima semana de la gestación, provienen de una interacción entre el epitelio lingual y las fibras aferentes viscerales especiales de los pares VII y IX. Hay evidencias que indican que el feto tiene sentido del gusto, y se ha sugerido que lo usa para controlar ambiente in-tramniótico.

RESUMEN

- La región craneofacial primitiva surge de las porciones rostrales del tubo neural, la notocorda y la faringe, que está rodeada por una serie de pares de arcos aórticos. Entre los arcos aórticos y el ectodenno que los cubre se encuentran grandes masas de mesénquima derivado de la cresta neural y del mesodermo. Varios de estos componentes muestran indicios de segmentación anatómica o patrones segmentarios de expresión genética.
- Las migraciones masivas de los grupos segmentarios de células de la cresta neural suministran el mesénquima de gran parte de la región facial. La musculatura de la región craneofacial se deriva del mesodermo somitomérico o de los somitas occipitales. El componente de tejido conectivo de la musculatura facial se origina en la cresta neural.
- La región faríngea (branquial) se organiza alrededor de pares de arcos branquiales mesenquimatosos que alternan con bolsas faríngeas tapizadas de endodermo y hendiduras branquiales tapizadas de ectodermo.
- La cara y la mandíbula inferior se forman a partir de una prominencia frontonasal impar y de los procesos pares nasomediales, maxilares y mandibulares. Por medio de crecimiento y de la fusión diferencial, los procesos nasomediales forman el maxilar y el labio superiores, y la prominencia frontonasal forma la parte superior de la cara. Los procesos mandibulares al crecer se fusionan para formar la mandíbula y el labio inferiores. Un surco nasolacrimal situado entre los procesos nasolaterales y maxilares termina convirtiéndose en un canal que da lugar al conducto nasolacrimal que conecta la órbita con la cavidad nasal.

El paladar surge de la fusión de un proceso palatino medial impar y los procesos palatinos laterales pareados. El primero forma el paladar primario y los segundos el secundario. El aparato olfatorio comienza como un par de engrosamientos ectodérmicos que forman las plácodas nasales. A medida que éstas se hunden para formar las fóveas nasales, son rodeadas por los procesos nasomedial y nasolaterales que tienen forma de herradura. El primero da lugar al puente y al tabique de la nariz, y los segundos, a las alas de la nariz. Las fóveas nasales al profundizarse se introducen en la cavidad oral primitiva y sólo más adelante las cavidades nasal y oral son separadas por el paladar.

Las glándulas salivales se originan como engrosamientos epiteliales del epitelio oral. A través de una serie de interacciones continuas con el mesénquima circundante, el epitelio glandular se invagina, crece, se ramifica y se diferencia. Los dientes se forman gracias a la interacción entre el ectodermo oral (lámina dental) y el mesénquima de la cresta neural. Un diente en desarrollo primero es una yema dental, que pasa por las etapas de copa y campana. Al final de la etapa de campana, las células ectodérmicas (ameloblastos) del órgano epitelial del esmalte comienzan a producir esmalte y el epitelio derivado de la cresta neural (odontoblastos) empieza a producir dentina. Los precursores de los dientes permanentes se forman a través de primordios situados a lo largo de los dientes primarios. Las malformaciones de la cara son relativamente frecuentes. Muchas, como el labio leporino y el paladar hendido, representan la persistencia o la detención de la morfología estructural que es normal para las etapas embrionarias más incipientes. Otras, como la holoprosencefalia y el hipertelorismo, resultan de los problemas de crecimiento del proceso frontonasal. La mayoría de las malformaciones faciales parecen ser de origen multifactorial, e implican tanto susceptibilidad genética como causas ambientales.

Los componentes de la faringe (surcos, arcos y bolsas) dan lugar a una gran diversidad de estructuras. Del primer arco se derivan el maxilar y la mandíbula y sus estructuras asociadas. El primer surco y la primera bolsa, junto con el mesénquima asociado del primero y del segundo arcos, forman las numerosas estructuras del oído medio y el externo. La segunda, tercera y cuarta hendidura branquial se obliteran y dan origen a la superficie externa del cuello, y los componentes de los arcos segundo a cuarto forman el esqueleto faríngeo y gran parte de la musculatura y del tejido conectivo de la región faríngea del cuello. El endodermo de las bolsas tercera y cuarta forma el timo y las glándulas paratiroides. La glándula tiroides se origina en un engrosamiento ventral impar de la faringe superior. La lengua se deriva de múltiples engrosamientos ventrales ubicadas en el suelo de la faringe. La masa de la lengua procede de las tumefacciones linguales pares laterales situadas en la región de los primeros arcos branquiales. El tubérculo impar y la cópula también contribuyen a la formación de la lengua. La musculatura de este órgano, el nervio hipogloso (XII par craneal), inerva los músculos, procede de los somitas occipitales. La inervación sensitiva general de la lengua (de los pares craneales y IX y X) coincide con el origen embriológico de la parte inervada por cada nervio. Los pares craneales VII y IX inervan las papilas gustativas de la lengua.

■ Muchas malformaciones de la región inferior de la cara y de la mandíbula están relacionadas con hipoplasia de los primeros arcos faríngeos. Por lo general, los quistes, los senos y las fístulas del cuello se debe a la persistencia anormal de los surcos o las bolsas faríngeas. El tejido glandular ectópico (tiroideo, túnico o paratiroideo) se explica por la persistencia de restos de tejido a lo largo del trayecto migratorio de las glándulas. Algunos síndromes (por ejemplo, el de DiGeorge) que al parecer afectan a órganos disímiles, pueden atribuirse a defectos de la cresta neural.

PREGUNTAS DE REPASO

1. ¿El nervio facial (Vil par) inerva a los músculos derivados del arco branquial?
    A. Primero
    B. Segundo
    C. Tercero
    D. Cuarto
    E. Sexto
2. El labio leporino es el resultado de la falta de fusión de:
    A. Los procesos nasomediales y los nasolaterales
    B. Los procesos nasomediales y los maxilares
    C. Los procesos nasolaterales y los maxilares
    D. Los procesos nasolaterales y los mandibulares
    E. Los procesos nasomediales y los mandibulares
3. En casos de holoprosencefalia, los defectos de las estructuras faciales suelen ser secundarios a defectos de:
    A. La faringe
    B. La cavidad oral
    C. El prosencéfalo
    D. Los ojos
    E. El rombencéfalo
4. El cartílago de Meckel es una estructura importante en la formación inicial de:
    A. El maxilar
    B. El paladar duro
    C. El tabique nasal
    D. El paladar blando
    E. La mandíbula
5. Una inducción inicial en el desarrollo de los dientes consiste en que el ectodermo del epitelio dental actúa sobre el mesénquima subyacente de la cresta neural. ¿Cuál de las siguientes moléculas es un mediador importante del estímulo inductivo?
    A. BMP-4
    B. Tenascina
    C. Hoxb-13
    D. Msx-1
    E. Sindecán

86. Un muchacho de 15 años con acné leve presentó una masa dolorosa a lo largo del borde anterior del esternocleidomastoideo. ¿Qué afección embriológica estaría incluida en el diagnóstico diferencial?

87. El médico del paciente anterior determinó que éste tenía un quiste congénito que debía extirparse quirúrgicamente. ¿Qué debería tener el cirujano en cuenta durante la cirugía?

88. ¿Por qué a veces cuando una persona llora tiene aumento de la secreción nasal?

89. Una mujer que tomó un medicamento anticonvulsionante durante la décima semana del embarazo dio a luz a un bebé con labio leporino bilateral y paladar hendido. Demandó al médico, a quien culpó de las malformaciones faciales causadas por el medicamento. A usted lo llaman como testigo perito para la defensa. ¿Cuál sería la base para su caso? 10. Una mujer que en promedio tomaba tres bebidas alcohólicas al día durante el embarazo dio a luz a un bebé con retraso mental leve y una pequeña muesca en un labio superior fino y vuelto hacia arriba, amén de una reducción de su capacidad olfativa. ¿Cuál es la base de este grupo de defectos?

REFERENCIAS

Balling R *etal:.* Craniofacial abnormalities induced by ectopic expression of the homeobox gene *Hox-1.1* in transgenic mice, *Cell* 58:337-347, 1989.

Belloni E *et al.:* Identification of sonic hedgehog as a candidate gene responsible for holoprosencephaly, *Nature Genet* 14:353-356, 1996. Bockman DE, Kirby ML: Dependence of thymus development on derivatives of the neural crest, *Science* 223:498-500, 1984. Bradley RB, Mistretta CM: Fetal sensory receptors, *Physiol Rev* 55 352-382, 1975.

Brickcll P, Thorogood P: Retinoic acid and retinoic acid receptors in craniofacial development, *Semin Cell Dev Biol* 8:437-443, 1997.

Burdi AR: Sexual differences in closure of the human palatal shelves, *Cleft Palate J:* 1-7, 1969.

Diewert VM, Wang K-Y: Recent advances in primary palate and midface morphogenesis research, *Crít Rev Oral Biol Med* 4:111-130, 1992.

Dixon MJ: Treacher Collins syndrome an example of a craniofacial development defect, *Semin Dev Biol* 5:283-291, 1994.

Farbman AI: Developmental neurobiology of the olfactory system. In Ferguson MJ, Honig LS: Epithelial-mesenchymal interactions during vertébrate palatogenesis, *Curr Top Dev Biol* 19:137-163, 1984.

Gans C, Northcutt RG: Neural crest and the origin of vertebrates: a new head, *Science* 220:268-274, 1983.

Gendron-Maguire M *et al:.* Hoxa-2 mutant mice exhibit homeotic transformation of skeletal elements derived from cranial neural crest, *Cell* 75:1317-1331, 1993.

Getchell TV *et al.* eds.: *Smell and taste in health and disease,* Nueva York, 1991, Raven, págs. 19-33.

Grindley JC, Davidson DR, Hill RE: The role of Pax-6 in eye and nasal development, *Development* 121:1433-1442, 1995.

Grobstein C: Epithelio-mesenchymal specificity in the morphogenesis of mouse submandibular rudiments in vitro, *J Exp Zool* 124: 383-413, 1953.

Hanken J, Hall BK, eds.: *The skull,* vol. 1, *Development,* Chicago, 1993, University of Chicago Press.

Helms JA *et ai:* Sonic hedgehog participates in craniofacial morphogenesis and is down-regulated by teratogenic doses of retinoic acid, *Dev Biol* 187 25-35, 1997.

Hieda Y, Nakanishi Y: Epithelial morphogenesis in mouse embryonic submandibular gland its relationship to the tissue organizaron of epithelium and mesenchyme, *Dev Growth Differentiation* 39:1-8, 1997.

Hunt P *et al.:* Homeobox genes and models for patterning the hindbrain end branchial arches, *Development* l(suppl) 187-196, 1991.

Jirásek JE: Atlas of human prenatal morphogenesis, Amsterdam, 1983, Martinus Nijhoff.

Kollar EJ: Tooth development and dental patterning. En Connelly T, Brinkley L, Carlson B, eds.: *Morphogenesis ahí pattern formation,* Nueva York, 1981, Raven, págs. 87- 102. Kuinoi T, Nishimura Y, Shiota K: The embryonic development of the human anterior nasal aperture, *Acta Otolaryngol* 113:93-97, 1993.

Kuratani S, Matsuo 1, Aizawa S: Developmental patterning and evolution of the mammalian viscerocranium genetic insights into comparative morphology, *Dev Dynam* 209:139-155, 1997. Kurihara Y *et al.:* Elevated blood pressure and craniofacial abnormalities in mice deficient in endothelin-1, *Nature* 368:703-710,1994. Maas R, Bei M: The genetic control of early tooth development, *Crit Rev Oral Biol Med* 8:4-39, 1997. Manley NR, Capecchi MR: The role of Hoxa-3 in mouse thymus and thyroid development, *Development* 121:1989-2003, 1,995. Matsuo I *et al:*. Mouse Otx2 functions in the formation and patterning of rostral head, *Genes Dev* 9:2646-2658, 1995. Mazzola RF Congenital malformations in the frontonasal área: their pathogenesis and classification, *Clin Plast Surg* 3 573-609, 1976. Mina M *et al:* Experimental analysis of *Msx-1* and *Msx-2* gene expression during chick mandibular morphogenesis, *Dev Dynam* 202:195-214, 1995. Mombaerts P, ed.: Development of the olfactory system, *Semin Cell Dev Biol* 8:151-213, 1997. Muenke M: Holoprosenccphaly as a genetic model for normal craniofacial development, *Semin Dev Biol* 5:293-301, 1994. Noden DM: Cell movements and control of patterned tissue assembly during craniofacial development, *J Craniefac Genet Dev Biol* 11:192-21 3, 1991. Noden DM: Vertébrate craniofacial development the relation between ontogenetic process and morphological outcome, *Brain Behav Evol* 38:190-225, 1991. Osumi-Yamashita N: Retinoic acid and mammalian craniofacial morphogenesis, *JBiosci* 21:313-327, 1996. Patten B: *Human embryology,* 3a ed., Nueva York, 1968, Mc-Graw-Hill.

Richman IM, Tickle C: Epithelial-mesenchymal interactions in the outgrowth of limb buds and facial primortia in chick cmbryos, *Dev Biol* 154:299-308, 1992.

Richman JM *et al:* Effect of fibroblast growth factors on outgrowth of facial mesenchyme, *Development* 189:135-147, 1997.

Rijli FM *et al:* A homeotic transformation is generated in the rostral branchial región of the head by disruption of *Hoxa-2,* which acts as a selector gene, *Cell* 75:1333-1349, 1993.

Ruch JV, Lesot H, Begue-Kirn C: Odontoblast differentiation, *Int J Dev Biol* 39 51-68' 1995.

Salzer GM, Zenker W: Das juxtaorale Organ, *BiblAnat* 3:1-113, 1962.

Sperber GH: *Craniofacial embryology,* 4a. ed., Londres, 1989, Butterworth.

Stock DW, Weiss KM, Zhao Z: Patterning of the mammalian dentition in development and evolution, *BioEssays* 19:481-490, 1997.

Stricker M *et al.* eds.: *Craniofacial malformations,* Edinburgh, 1990 Churchill Livingstone.

Tan SS, Morriss-Kay G: The development and distribution of the era-nial neural crest in the rat embryo, *Cell Tissue Res* 240:403-416, 1985.

Thesleff J, Nieminen P: Tooth morphogenesis and cell differentiation, *Curr Opin Cell Biol* 8:844-850, 1996.

Thesleff'I *et al:* Molecular mechanisms of cell and tissue interactions during carly tooth development, *Anal Rec* 245:151-161, 1996.

Thorogood P, Ticklc C, eds.: Craniofacial development, *Development* 103(suppl):l-257, 1988.

Wall NA, Hogan BLM: Expression of bone morphogenetic protein-4 (BMP-4), bone morphogenetic protein-7 (BMP-7), fibroblast growth factor-8 (FGF-8) and sonic hedgehog (SHH) during branchial arch development in the chick, *Mech Dev* 53:383-392, 1995.

Whiting J: Craniofacial abnormalities induced by the ectopic expression of homeobox genes, *Mutation Res* 396:97-112, 1997.

Zeichner-David M *et al:* Control of ameloblast differentiation, *Int J Dev Biol* 39 69-92, 1995.

Zimmerman EF, ed.: Palate development normal and abnormal, cellu-lar and molecular aspeets, *Curr Top Dev Biol* 19:1-243, 1984.

3)

SISTEMAS DIGESTIVO Y RESPIRATORIO Y CAVIDADES CORPORALES

El primitivo sistema digestivo debido al plegamiento lateral del endodermo se transforma en una estructura tubular que se ha descrito en el capítulo 5. A partir de un intestino tubular sencillo, el desarrollo del sistema digestivo puede analizarse a varios niveles, desde el alargamiento, las incurvaciones y los pliegues macroscópicos del propio tubo, hasta la serie de inducciones e interacciones tisulares que constituyen la base para el desarrollo de las glándulas digestivas, hasta la maduración bioquímica de los epitelios secretor y de absorción asociados y presentes en el tracto digestivo. En las correlaciones clínicas 14-1 a 14-3 se discuten las malformaciones asociadas con el sistema digestivo.

La formación del sistema respiratorio comienza con una discreta evaginación del intestino anterior. Sin embargo, en muy poco tiempo esta evaginación se determina en desarrollo distinto pero todavía seguirá algunos de los patrones básicos de las interacciones epitelio-mesénquima características de otras glándulas del intestino. Al comienzo, los sistemas digestivo y respiratorio se forman en una cavidad corporal común, más adelante se produce la división de esta cavidad primitiva por características distintas entre ambos sistemas. La Correlación clínica 14-4 presenta las malformaciones asociadas con el sistema respiratorio y en la 14-5 se examinan las malformaciones relacionadas con otras cavidades corporales.

SISTEMA DIGESTIVO

En el capítulo 5 se describe la formación del tubo digestivo endodérmico primitivo, delimitado en su extremo cefálico por la **membrana orofaríngea** y en su extremo caudal por la **placa cloacal** (figura 5-25). Debido a su íntima relación con el saco vitelino a través del **pedículo vitelino (onfaloentérico),** puede dividirse el **intestino** en varias porciones: una **anterior,** una **media** comunicada con él, y una **posterior.** Al final del primer mes pueden identificarse unos pequeños divertículos endodérmicos que representan los primordios de las principales glándulas digestivas (figura 14-1). El desarrollo de la faringe y sus derivados glandulares se explica en el capítulo 13.

La formación del tubo intestinal propiamente dicho comprende la elongación continua, la herniación fuera de la pared y la cavidad corporal, la rotación y el plegamiento para que quede bien alojado en la cavidad corporal, la histogénesis y la maduración funcional. Paralelas a estos procesos las glándulas digestivas y las estructuras respiratorias primordiales están creciendo de acuerdo con complejos patrones de ramificación como resultado de las continuas interacciones epitelio-mesénquima. Estas interacciones también se producen en el tubo digestivo en desarrollo propiamente dicho, ya que allí unas influencias mesenquimatosas específicas locales determinan el carácter del epitelio que tapiza esa parte del tracto digestivo.

Formación del esófago

Inmediatamente caudal a las bolsas faríngeas más caudales del embrión de cuatro semanas de vida la faringe sufre un brusco estrechamiento y aparece una pequeña evaginación ventral (la yema del pulmón), según se ilustra en la figura 5-25. La región del intestino anterior que queda inmediatamente caudal a la yema del pulmón es el **esófago.** Este segmento al comienzo es muy corto, y parece como si el estómago llegara casi hasta la faringe. En el segundo mes del desarrollo, durante el cual el intestino se alarga de forma considerable, el esófago adopta unas proporciones similares a las posnatales en relación con la localización del estómago. Aunque el esófago a nivel microscópico se asemeja a un simple tubo, experimenta una serie de cambios importantes de diferenciación a nivel tisular. En sus etapas más incipientes el epitelio endodérmico de revestimiento interno es cilíndrico estratificado. Hacia la octava semana el epitelio ha ocluido parcialmente la luz del esófago y en él aparecen unas grandes vacuolas (figura 14-2). En las semanas siguientes las

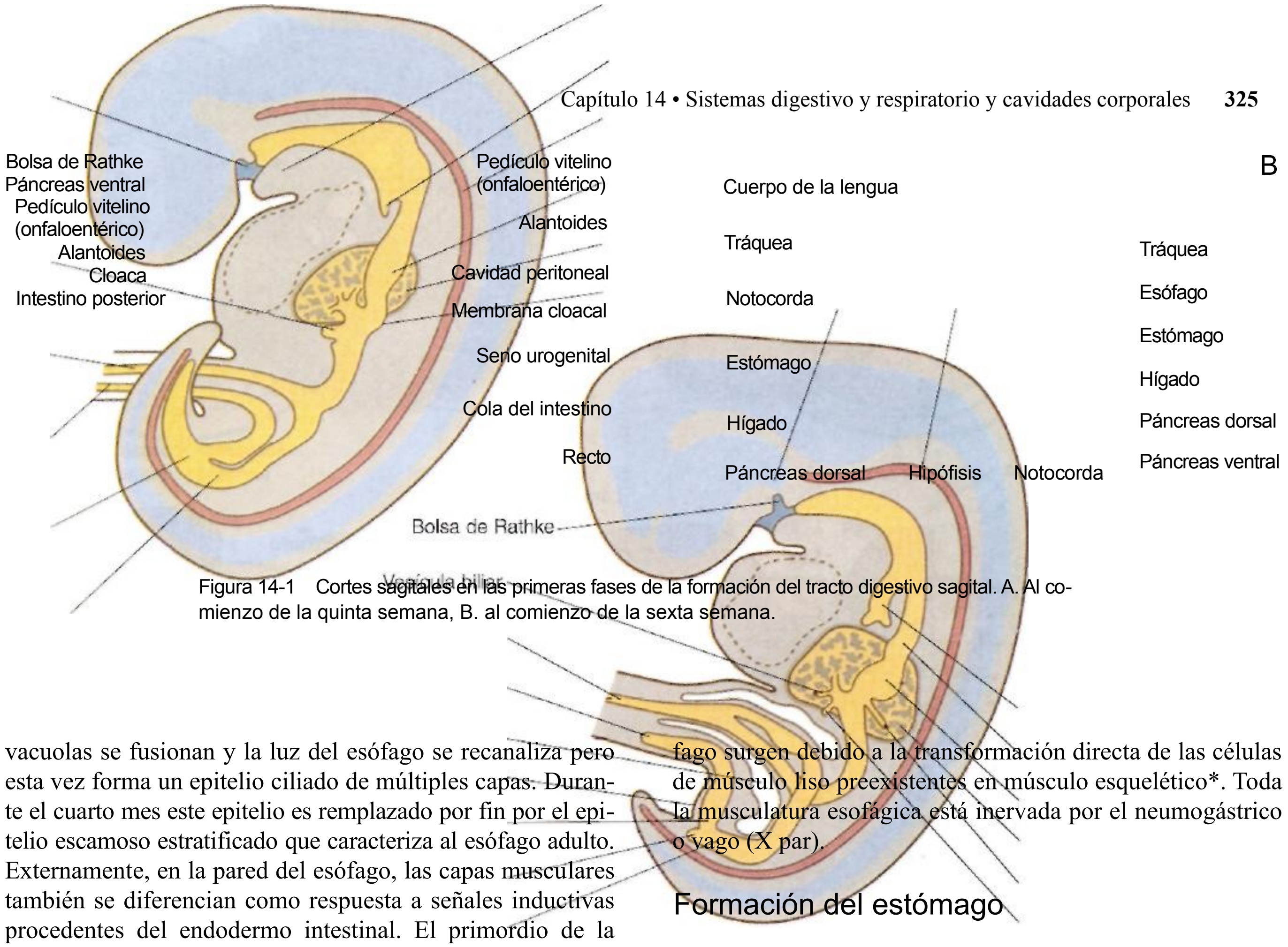

Bolsa de Rathke
Páncreas ventral
Pedículo vitelino (onfaloentérico)
Alantoides
Cloaca
Intestino posterior
Pedículo vitelino (onfaloentérico)
Alantoides
Cavidad peritoneal
Membrana cloacal
Seno urogenital
Cola del intestino
Recto
B
Cuerpo de la lengua
Tráquea
Notocorda
Estómago
Hígado
Páncreas dorsal
Hipófisis
Notocorda
Tráquea
Esófago
Estómago
Hígado
Páncreas dorsal
Páncreas ventral
Bolsa de Rathke
Vesícula biliar

Figura 14-1 Cortes sagitales en las primeras fases de la formación del tracto digestivo sagital. A. Al comienzo de la quinta semana, B. al comienzo de la sexta semana.

vacuolas se fusionan y la luz del esófago se recanaliza pero esta vez forma un epitelio ciliado de múltiples capas. Durante el cuarto mes este epitelio es remplazado por fin por el epitelio escamoso estratificado que caracteriza al esófago adulto. Externamente, en la pared del esófago, las capas musculares también se diferencian como respuesta a señales inductivas procedentes del endodermo intestinal. El primordio de la capa muscular circular interna del esófago puede reconocerse muy pronto (a las cinco semanas de gestación) y hacia la octava semana se comienza a formar la capa longitudinal externa. La pared del esófago tiene músculo liso y esquelético. Las células de músculo liso se diferencian a partir del mesodermo esplácnico local asociado al intestino. Los experimentos realizados en embriones de ratón sugieren que las células de músculo esquelético presentes en la pared del esófago surgen debido a la transformación directa de las células de músculo liso preexistentes en músculo esquelético*. Toda la musculatura esofágica está inervada por el neumogástrico o vago (X par).

Formación del estómago

Muy pronto en el desarrollo del tracto digestivo es posible reconocer el **estómago** como una región dilatada cuya for-

* La transformación directa de un tipo celular diferenciado en otro se llama **transdiferenciación.** Es un fenómeno infrecuente en los vertebrados, y se presenta en procesos como la regeneración del cristalino a partir de la cara dorsal del iris o la retina neural a partir de la retina pigmentaria en los anfibios.

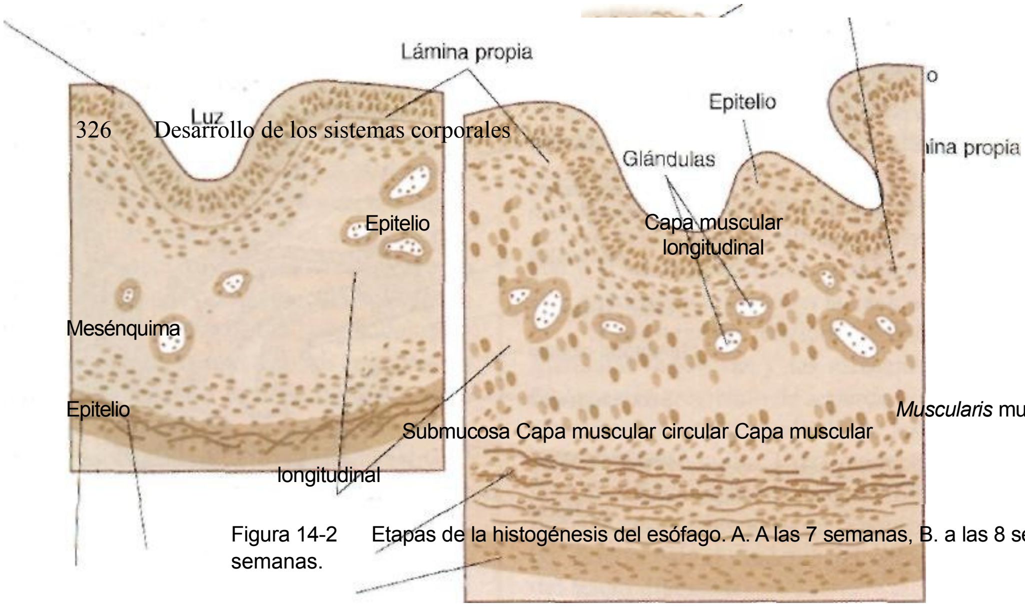


Lámina propia
Luz
Epitelio
Glándulas
ina propia
Epitelio
Capa muscular
longitudinal
Submucosa
Vacuolas
Mesénquima
Epitelio
Muscularis mucosa
Submucosa Capa muscular circular Capa muscular
longitudinal

Figura 14-2 Etapas de la histogénesis del esófago. A. A las 7 semanas, B. a las 8 semanas, C. a las 12 semanas, D. a las 34 semanas.

ma es bastante similar a la del estómago adulto (figura 14-1). El estómago inicial está suspendido de la pared dorsal del cuerpo por una porción del mesenterio dorsal llamada **mesogastrio dorsal.** Está unido a la pared ventral del cuerpo mediante el mesenterio ventral, que también engloba al hígado en desarrollo (figura 14-3).

Cuando el estómago hace su aparición, su borde cóncavo mira hacia la región ventral, mientras que el convexo lo hace hacia la región dorsal. Dos desplazamientos concomitantes de la posición sitúan al estómago en su configuración adulta. El primero es una rotación de casi 90 grados sobre su eje craneocaudal de forma que su borde convexo originalmente dorsal queda mirando hacia la izquierda y el borde cóncavo lo hace hacia la derecha. El otro desplazamiento consiste en una pequeña inclinación del extremo caudal (pilórico) del estómago en dirección craneal, de manera que el eje largo del estómago queda colocado algo diagonal con relación al eje del cuerpo (figura 14-4).

Durante la rotación, el estómago arrastra consigo al mesogastrio dorsal, dando lugar al desarrollo de una estructura llamada **bolsa epiploica.** Tanto el bazo como la cola del páncreas están incluidos en el mesogastrio dorsal (figura 14-3). Conforme el estómago realiza su rotación, el mesogastrio dorsal y la bolsa epiploica a la que encierra aumentan considerablemente. Pronto, parte del mesogastrio dorsal, que forman el **epiplón mayor,** cuelga por encima y por debajo del colon transverso y partes del intestino delgado como un delantal grande y doble de tejido adiposo (figura 14-5). Al final las dos caras del epiplón mayor se fusionan, con lo que se oblitera la bolsa epiploica situada dentro de él. El hígado

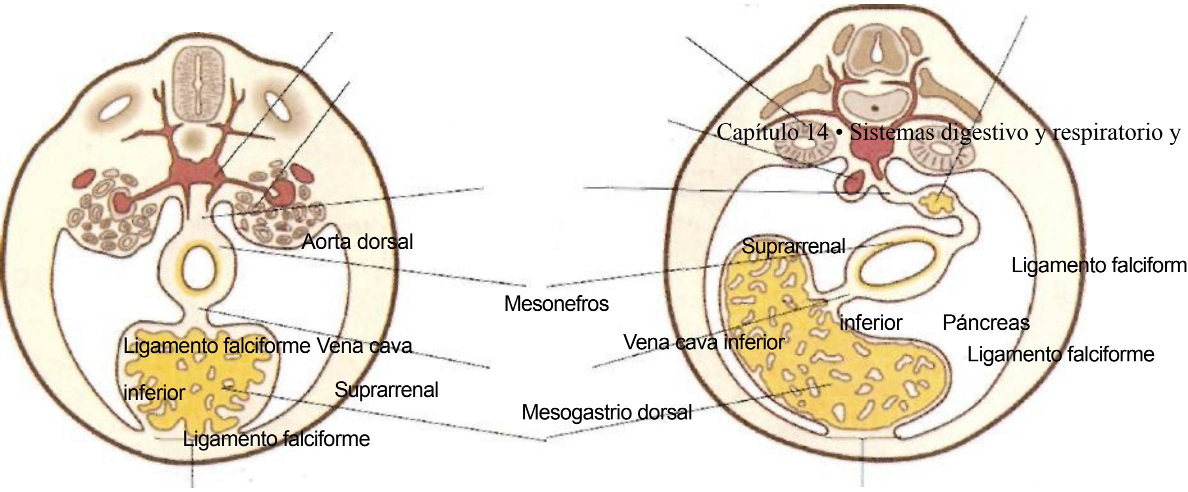
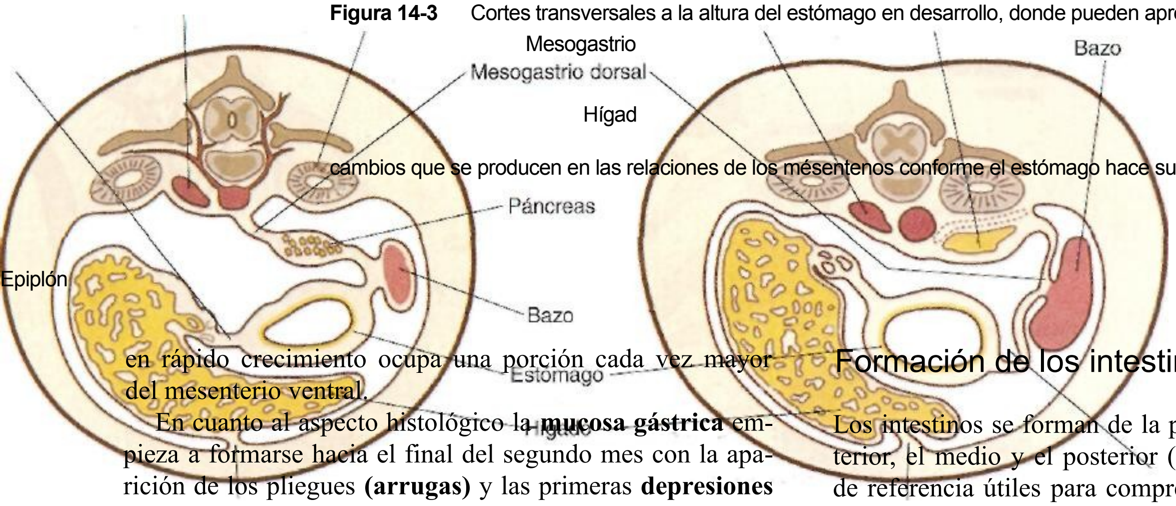

Aorta dorsal
Mesonefros
Ligamento falciforme Vena cava
inferior
Suprarrenal
Ligamento falciforme
Mesogastrio dorsal
Suprarrenal
Vena cava inferior
Ligamento falciforme Vena cava
inferior
Páncreas
Ligamento falciforme
Páncreas
Estómag

Figura 14-3 Cortes transversales a la altura del estómago en desarrollo, donde pueden apreciarse los cambios que se producen en las relaciones de los mésentenos conforme el estómago hace su rotación.


Mesogastrio
Mesogastrio dorsal
Bazo
Hígad
Páncreas
Epiplón
Bazo
Estómago
Hígado
Bolsa

en rápido crecimiento ocupa una porción cada vez mayor del mesenterio ventral.

En cuanto al aspecto histológico la **mucosa gástrica** empieza a formarse hacia el final del segundo mes con la aparición de los pliegues **(arrugas)** y las primeras **depresiones gástricas.** Al principio del período fetal, comienzan a diferenciarse los tipos celulares individuales que caracterizan a la mucosa gástrica. Estudios bioquimicos y citoquímicos han demostrado la gradual diferenciación funcional de algunos tipos celulares durante el final del período fetal. En la mayoría de mamíferos, incluidos los seres humanos, las células de la mucosa gástrica comienzan a segregar ácido clorhídrico poco antes del nacimiento.

Formación de los intestinos

Los intestinos se forman de la parte caudal del intestino anterior, el medio y el posterior (tabla 14-1). Hay dos puntos de referencia útiles para comprender la transformación macroscópica del intestino primitivo tubular con la forma de un cilindro relativamente recto hasta la compleja organización en plegamientos característica del tracto intestinal adulto. El primero es el pedículo vitelino, que se extiende desde el suelo del intestino medio hasta el saco vitelino (onfaloentérico).

En el adulto el lugar de situación del pedículo vitelino se encuentra en el intestino delgado más o menos a 60 cm craneal a la unión existente entre el intestino delgado y el grueso

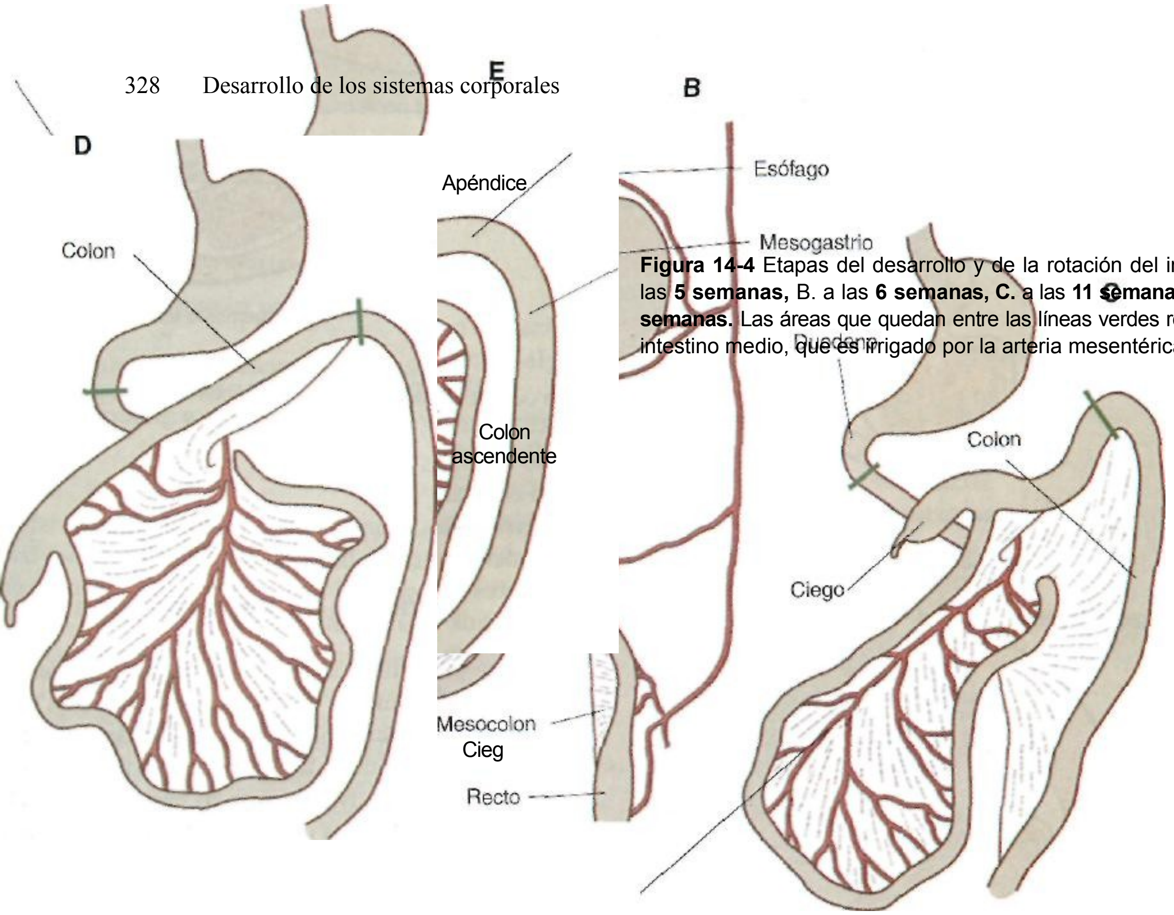

E
B
D
Arteria
mesentérica
superior
Esófago
Apéndice
Mesogastrio
Colon
Duoden
Colon
ascendente
Colon
Ciego
Mesocolon
Cieg
Recto
Colon
transverso
Colon
descendente

Figura 14-4 Etapas del desarrollo y de la rotación del intestino. A. A las **5 semanas,** B. a las **6 semanas, C.** a las **11 semanas, D.** a las **12 semanas.** Las áreas que quedan entre las líneas verdes representan el intestino medio, que es irrigado por la arteria mesentérica superior.

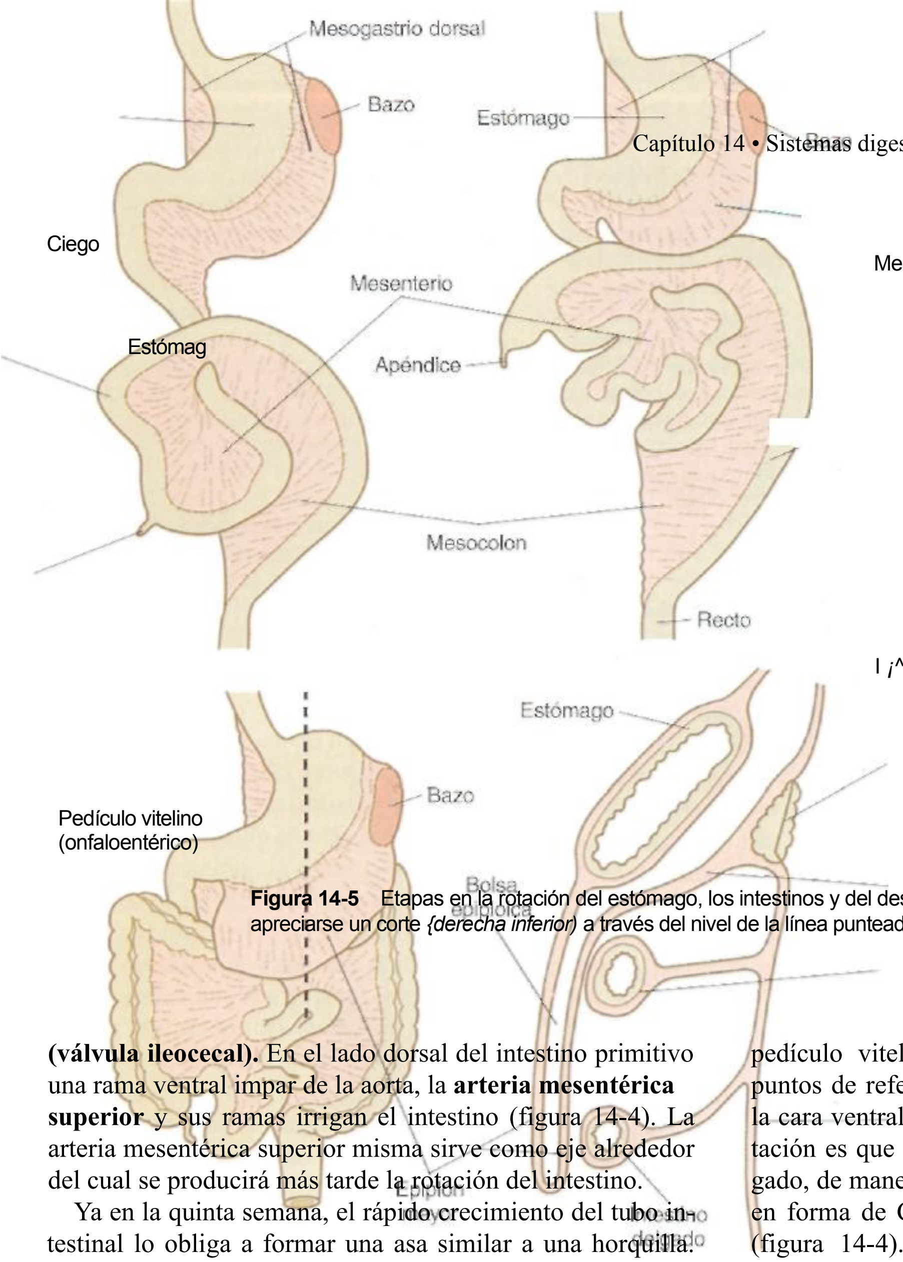

Mesogastrio dorsal
Bazo
Estómago
Ciego
Estómag
Mesenterio
Apéndice
Mesocolon
Recto
Mesogastrio dorsal
Epiplón en formación
Páncreas
I ¡^ Colon
Mesogastrio dorsal
Colon transverso
Revestimiento peritoneal de la pared abdominal posterior
Pedículo vitelino (onfaloentérico)
Estómago
Bazo
Bolsa epiploica
Epiplón
Intestino delgado

Figura 14-5 Etapas en la rotación del estómago, los intestinos y del desarrollo del epiplón mayor. Puede apreciarse un corte *{derecha inferior)* a través del nivel de la línea punteada *(izquierda inferior).*

(válvula ileocecal). En el lado dorsal del intestino primitivo una rama ventral impar de la aorta, la **arteria mesentérica superior** y sus ramas irrigan el intestino (figura 14-4). La arteria mesentérica superior misma sirve como eje alrededor del cual se producirá más tarde la rotación del intestino.

Ya en la quinta semana, el rápido crecimiento del tubo intestinal lo obliga a formar una asa similar a una horquilla. La principal causa de que el *intestino* adopte su *posición adulta* es una rotación en el sentido contrario a las manecillas del reloj, del brazo inferior del asa intestinal (con el anclaje del pedículo vitelino y la arteria mesentérica superior como puntos de referencia) alrededor del brazo superior cruzando la cara ventral de éste. La principal consecuencia de esta rotación es que se lleva al colon por delante del intestino delgado, de manera que pueda adoptar con facilidad su posición en forma de C a lo largo de la pared ventral del abdomen (figura 14-4). Por detrás del colon el intestino delgado experimenta un gran crecimiento en *longitud y queda* situado en su posición característica dentro de la cavidad abdominal.

CORRELACIÓN CLÍNICA 14-1

Malformaciones del esófago y el estómago

ESÓFAGO

Las malformaciones más frecuentes del esófago se asocian con anomalías del desarrollo del tracto respiratorio (pág. 352). Otras afecciones bastante infrecuentes son la estenosis y la atresia del esófago; la primera suele atribuirse a la recanalización anómala del esófago; después de la oclusión epitelial de su luz, en tanto que la segunda se asocia con más frecuencia con anomalías del desarrollo del tracto respiratorio. En ambas afecciones la alteración de la deglución en el feto puede llevar a un aumento excesivo del líquido amniótico (polihidramnios). Poco después del nacimiento el neonato enfermo suele tener dificultad para deglutir la leche; la regurgitación y el atragantamiento durante la lactancia son indicaciones para examinar la permeabilidad del esófago.

ESTÓMAGO

Estenosis pilórica

La estenosis pilórica, que parece ser más fisiológica que anatómica, es la hipertrofia de la capa circular de músculo liso que rodea al esfínter pilórico (tracto de salida) del estómago. La hipertrofia causa un estrechamiento (estenosis) del esfínter pilórico e impide el paso de los alimentos. Varias horas después de la alimentación el bebé vomita el contenido gástrico con violencia (vómito en proyectil). En ocasiones es posible palpar el píloro hipertrófico en el examen físico. Aunque por lo común la estenosis del píloro se trata mediante una sencilla incisión quirúrgica en la capa circular de músculo liso, a veces la hipertrofia cede por sí sola sin tratamiento en algunas semanas. Aún no se conoce la patogénesis de este defecto, pero al parecer su etiología es genética. La estenosis congé-nita del píloro es más común en varones que en mujeres y se ha informado una incidencia de uno en 200 a uno por mil nacidos vivos.

Mucosa gástrica heterotópica

La mucosa gástrica heterotópica se ha encontrado en varios órganos por lo demás normales (figura 14-6). Esta afección puede tener importancia clínica porque si la mucosa heterotópica segrega ácido clorhídrico pueden formarse úlceras en localizaciones inesperadas.

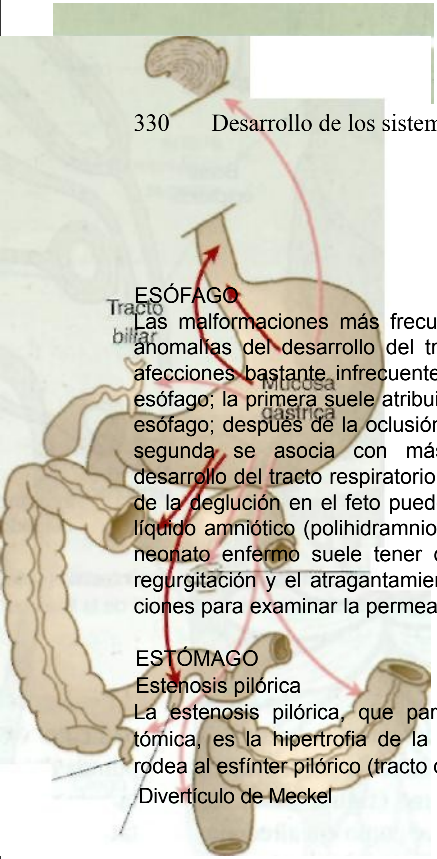


Figura 14-6 Localizaciones de tejido gástrico heterotopico. Las flechas rojas apuntan hacia los lugares más frecuentes, las rosadas hacia los menos comunes (basado en Gray SW, Skandalakis JE: *Embryology for surgeons,* Filadelfia, 1972, WB Saunders).

Tabla 14-1 Derivados de las regiones del intestino primitivo

Irrigación sanguínea	**Derivados adultos**
INTESTINO ANTERIOR	
Tronco celiaco (parte inferior del esófago hasta el duodeno)	Faringe Esófago Estómago Parte superior del duodeno Glándulas y bolsas faríngeas, tracto respiratorio, hígado y vesícula biliar, páncreas
INTESTINO MEDIO	
Arteria mesentérica superior	Parte inferior del duodeno Yeyuno e íleon Ciego y apéndice vermiforme Colon ascendente Mitad craneal del colon transverso
INTESTINO POSTERIOR	
Arteria mesentérica inferior	Mitad caudal del colon transverso Colon descendente Recto Parte superior del canal anal

La rotación y otros cambios de posición del intestino tienen lugar en parte porque la longitud del intestino crece más que la del embrión. Casi desde las primeras etapas el volumen del tracto intestinal en desarrollo es mayor al que puede alojarse en la cavidad abdominal. Por tanto, el intestino en desarrollo se hernia en el interior del pedículo vitelino, que formará el cordón umbilical en el curso del desarrollo (figura 14-7). La hernia del intestino comienza hacia la sexta o séptima semanas de gestación. Hacia la décima semana la cavidad abdominal ha crecido lo suficiente para dar cabida al tracto intestinal, y las asas de intestino que se han herniado vuelven a pasar por el anillo umbilical hacia la cavidad abdominal. Las asas del intestino delgado se introducen primero; a medida que lo hacen, empujan la parte distal del colon -que nunca se hernió- hacia el lado izquierdo de la cavidad peritoneal, así establece la posición definitiva del colon descendente. Después de que el intestino delgado ha ocupado su posición intrabdominal, la parte proximal del colon que se había herniado también regresa a la cavidad, esta vez su extremo cecal se sitúa hacia la derecha y hacia abajo (figura 14-4).

Durante esta rotación, hernias y reingresos, los intestinos están unidos a la pared dorsal del cuerpo por un mesenterio (figura 14-8). Conforme los intestinos adoptan sus posiciones definitivas en el interior de la cavidad abdominal, sus mésentenos los siguen. Partes del mesenterio asociado con el duodeno y el colon **(mesoduodeno** y **mesocolon)** se fusionan con el revestimiento peritoneal de la pared dorsal del cuerpo.

Desde el comienzo de la sexta semana puede observarse el primordio del **ciego** como una pequeña evaginación del brazo inferior del intestino medio (figura 14-4). En las semanas siguientes la evaginación cecal se vuelve tan prominente que la parte distal del intestino delgado se continúa con el colon en ángulo recto.

La punta del ciego se alarga, pero su diámetro no aumenta en proporción con el resto. Este apéndice similar a un gusano recibe el apropiado nombre de **apéndice vermiforme.**

División de la cloaca

En el embrión joven el extremo caudal del intestino posterior termina en la **cloaca** tapizada de endodermo, que en los vertebrados inferiores sirve como zona de terminación común de los sistemas digestivo y urogenital. La cloaca también comprende la base de la alantoides, que más adelante crecerá y formará el **seno urogenital** (capítulo 15). La **membrana cloacal (proctodeo)** consiste en varias capas de ectodermo y endodermo en aposición directa y actúa como barrera entre la cloaca y una depresión ectodérmica conocida como el **proctodeo** (figura 14-9). Un tabique de tejido mesodérmico llamado **tabique urorrectal** se sitúa entre el intestino posterior y la base de la alantoides. Durante la sexta y la séptima semanas, el tabique urorrectal crece hacia la membrana cloacal. Al mismo tiempo, unas crestas procedentes del mesodermo pericloacal se extienden desde las zonas laterales hacia el interior de la cloaca. La combinación del crecimiento hacia la línea media de las crestas laterales y el crecimiento del tabique urorrectal hacia la membrana cloacal divide a la cloaca en los **senos rectal y urogenital** (figura 14-9 B). Los mutantes dobles del *Hoxa-13* y el *Hoxd-13* dan como resultado la ausencia de la división de la cloaca junto con un subdesarrollo del falo (tubérculo genital). Una vez que la cloaca se divide, la membrana cloacal también se subdivide en una **membrana anal,** que cierra el extremo del intestino posterior, y una **membrana urogenital,** que cierra el seno urogenital y lo aisla del exterior. Hacia el final de la octava semana la membrana anal se rompe y permite la libre comunicación entre el intestino posterior y el exterior. El área en la cual se fusionan el tabique urorrectal y los pliegues mesodérmicos laterales con la membrana cloacal se convierte en el **cuerpo perineal,** que representa la zona de división entre los sistemas digestivo y urogenital.

Histogénesis del tracto intestinal

Poco después de su formación inicial el tracto intestinal presenta una capa simple de epitelio endodérmico columnar rodeada por una capa de mesodermo de la esplacnopleura. Hay tres fases principales en la histogénesis del epitelio intestinal: 1) una fase inicial de proliferación epitelial y morfogénesis, 2) un período intermedio de diferenciación celular en el cual aparecen los tipos celulares epiteliales característicos y 3) una fase final de maduración bioquímica y funcional de los diferentes tipos de células epiteliales. La pared mesenquimatosa del intestino también se diferencia en varias capas de músculo liso ricamente inervado y tejido

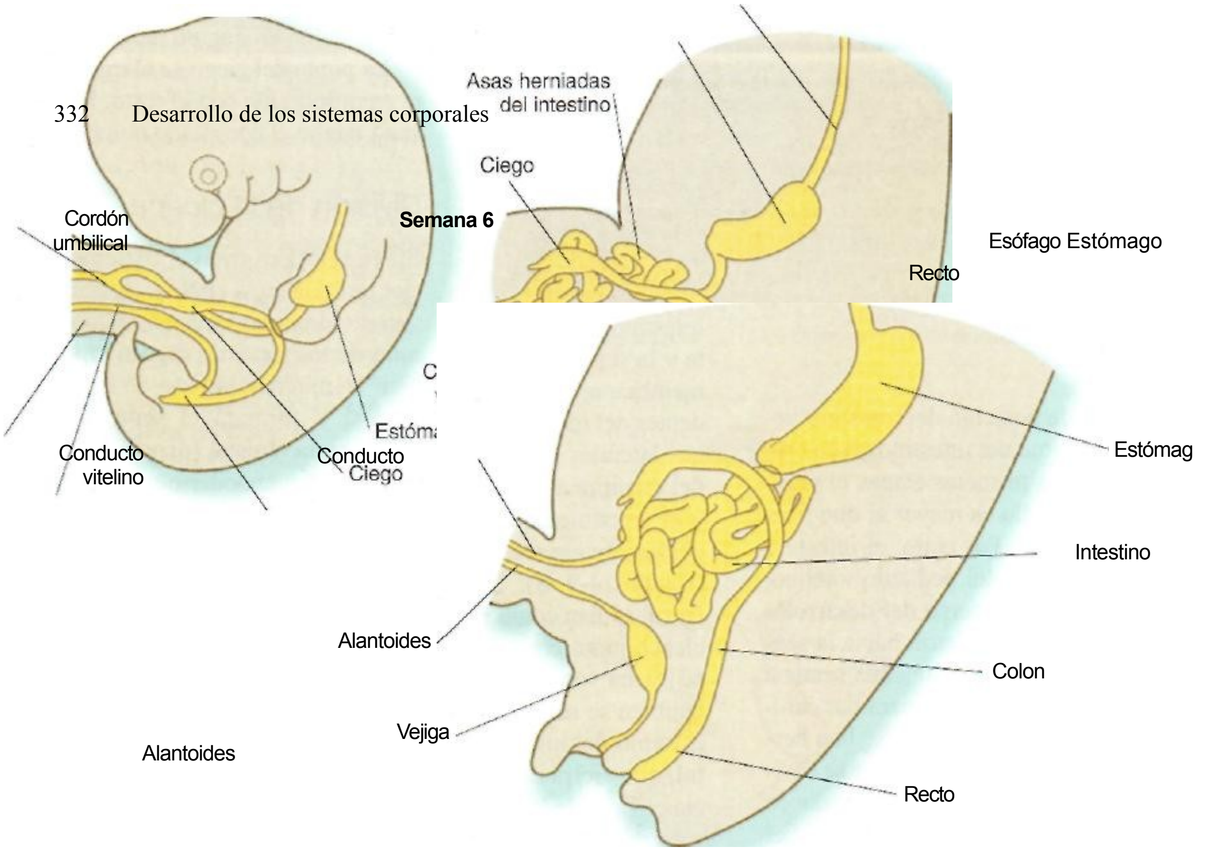

Asas herniadas del intestino
Ciego
Cordón umbilical
Semana 6
Esófago Estómago
Semana 8
Recto
Estóm
Conducto vitelino
Conducto
Ciego
Estómag
Intestino
Alantoides
Colon
Vejiga
Alantoides
Recto
Semana 10

Figura 14-7 Etapas de la herniacion del intestino en el pedículo vitelino y su regreso posterior.

conectivo. Existe un gradiente craneocaudal general en la diferenciación en el intestino en desarrollo.

Al comienzo del segundo mes el epitelio del intestino delgado empieza una fase de proliferación rápida cuyo resultado es que el epitelio ocasiona una oclusión temporal de la luz entre las semanas sexta a séptima. En un par de semanas la luz se ha recanalizado. Alrededor de esta época, aparecen varias pequeñas luces secundarias semejantes a hendiduras por debajo de la superficie del epitelio poliestratificado, y unos cordones de mesodermo se invaginan hacia el epitelio. Una combinación de coalescencia de las luces secundarias y un crecimiento continuo y ascendente de mesénquima por debajo del epitelio provoca la formación de numerosas **vellosidades intestinales** en forma de dedo, que incrementan en gran medida la superficie de absorción del intestino. En esta época el epitelio se ha transformado de estratificado en cilindrico simple.

Con la formación de las vellosidades, en su base también se desarrollan las **criptas intestinales.** Estas criptas contienen **células epiteliales progenituras,** que tienen una alta tasa de mitosis y sirven como fuente de células epiteliales para toda la superficie intestinal (figura 14-10). Las pruebas experimentales sugieren que todas las células epiteliales de la misma cripta tienen un origen monoclonal (es decir, todas se

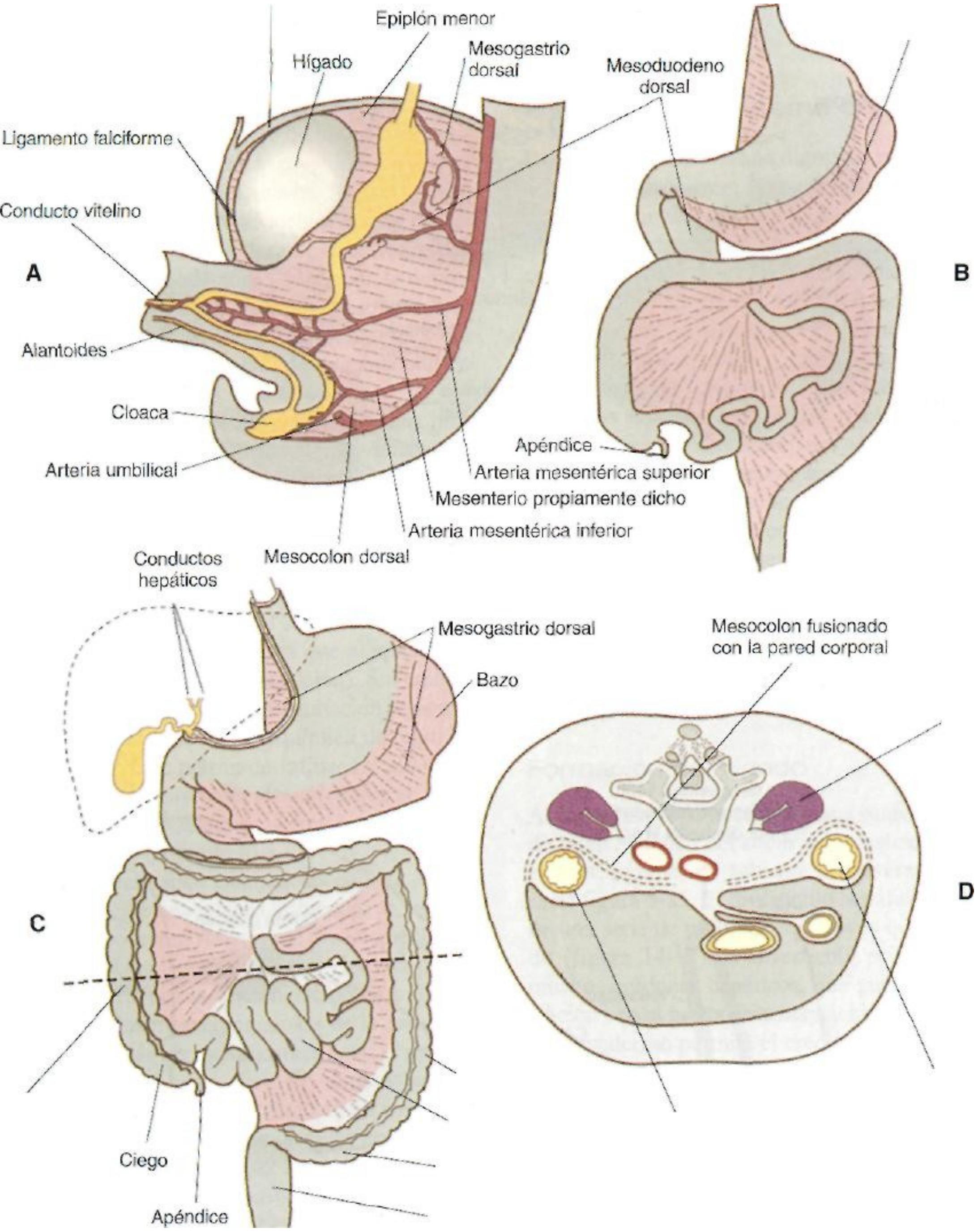

Diafragma
Epiplón menor
Hígado
Mesogastrio dorsal
Mesoduodeno dorsal
Ligamento falciforme
Conducto vitelino
A
B
Alantoides
Cloaca
Apéndice
Arteria umbilical
Arteria mesentérica superior
Mesenterio propiamente dicho
Arteria mesentérica inferior
Mesocolon dorsal
Conductos hepáticos
Mesogastrio dorsal
Mesocolon fusionado con la pared corporal
Bazo
C
D
Ciego
Apéndice

Figura 14-8 Etapas en el desarrollo de los mésentenos. A. A las 5 semanas, B. en el tercer mes, C. al final del período fetal, D. corte transversal a través de la línea punteada que aparece en C. En C. las áreas sombreadas representan regiones en las cuales el mesenterio se ha fusionado con la pared dorsal del cuerpo.

derivan de una sola célula precursora en el embrión). Los estudios autorradiográficos realizados después del nacimiento han demostrado que en tres a cuatro días las células epiteliales que se han originado en las criptas migran y ascienden para desprenderse finalmente desde las puntas de las vellosidades. El epitelio intestinal está en constante renovación gracias a este mecanismo.

Poco después de la formación de las criptas, las células progenitoras epiteliales individuales que están en su interior comienzan a formar uno de los cuatro tipos de células epite-

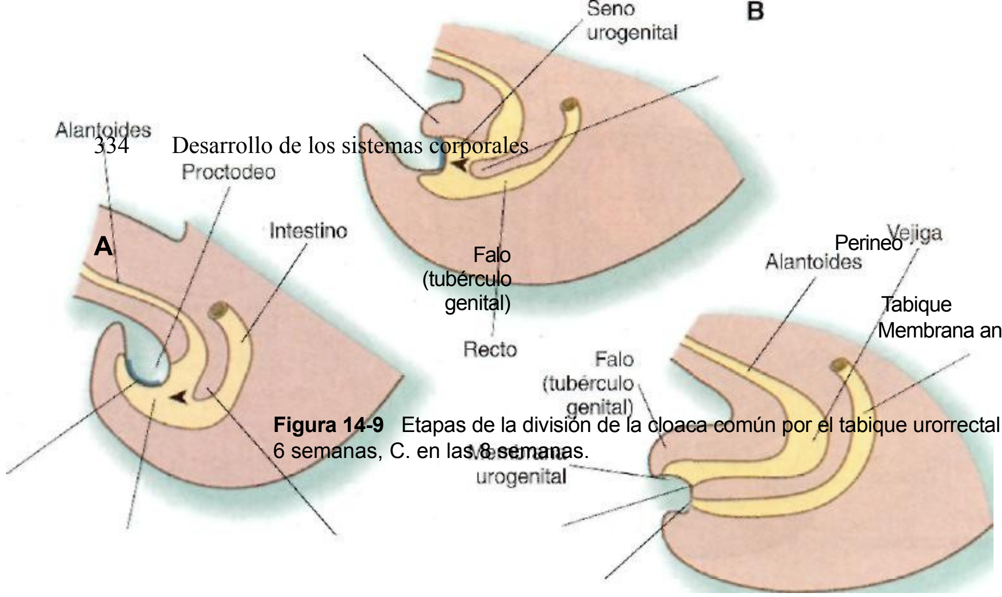

Seno urogenital
B
Alantoides
Proctodeo
Intestino
A
Falo (tubérculo genital)
Recto
Vejiga
Perineo
Alantoides
Tabique
Membrana anal
Falo (tubérculo genital)
Membrana urogenital
Recto

Figura 14-9 Etapas de la división de la cloaca común por el tabique urorrectal, A. las 5 semanas, B. en las 6 semanas, C. en las 8 semanas.

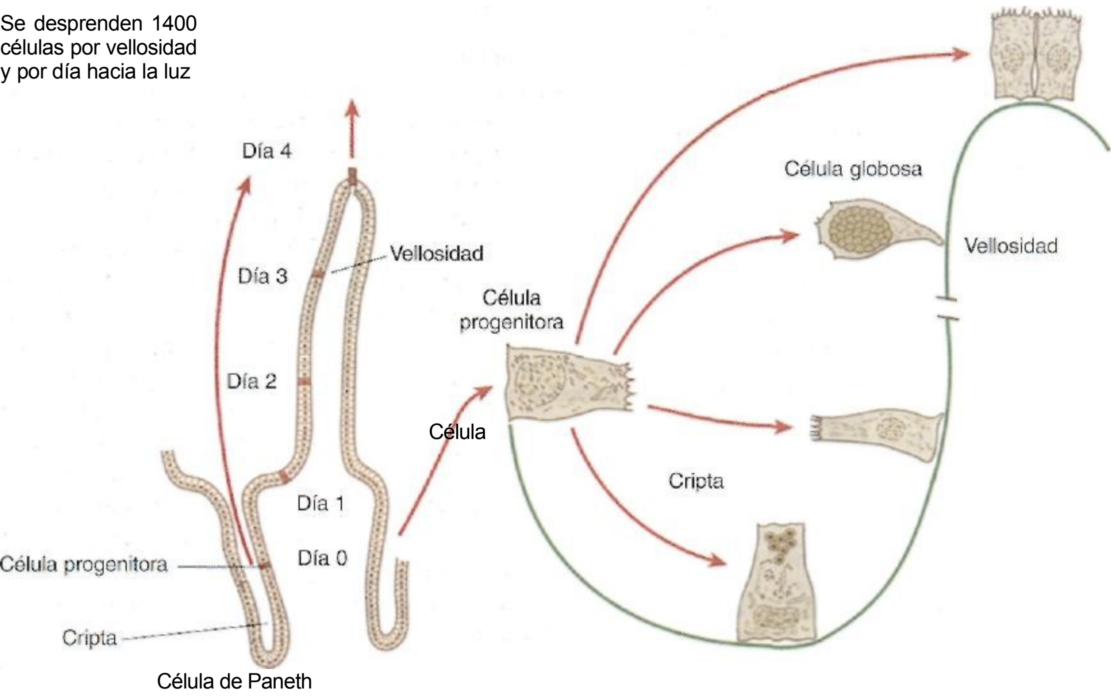

Enterocito
Se desprenden 1400 células por vellosidad y por día hacia la luz
Día 4
Día 3
Vellosidad
Día 2
Día 1
Día 0
Célula progenitora
Cripta
Célula de Paneth
Célula progenitora
Célula
Célula globosa
Vellosidad
Cripta

Figura 14-10 Diferenciación de las células epiteliales del intestino a partir de las células progenitoras localizadas en las criptas. La escala de tiempo muestra el curso característico de la migración de las células hijas desde su origen a partir de la población de células progenitoras hasta que se desprenden de la punta de la vellosidad hacia la luz del intestino.

Hales maduras que se encuentran en el revestimiento interno del intestino*. Hacia el final del segundo trimestre del embarazo, todos los tipos de células que se encuentran en el revestimiento intestinal del adulto se han diferenciado, pero muchas de ellas carecen del patrón funcional del adulto. Numerosos patrones bioquímicos específicos ya están definidos a las doce semanas de gestación y maduran durante el período fetal. Por ejemplo, la **lactasa,** una enzima que degrada el disacárido **lactosa** (azúcar de la leche), es una de las enzimas digestivas que se sintetizan durante el período fetal como preparación para el período posnatal inmediato durante el cual el recién nacido subsiste en principio gracias a la leche materna. La posterior diferenciación bioquímica del intestino tiene lugar después del nacimiento, a menudo en respuesta a patrones alimentarios específicos.

La histodiferenciación del tracto intestinal no es una propiedad aislada de los componentes tisulares individuales de la pared del intestino. Durante el período embrionario inicial y en ocasiones hasta la vida posnatal los componentes epitelial y mesodérmico de la pared intestinal se comunican por medio de interacciones inductivas. Los experimentos de recombinación interespecies han mostrado que el mesodermo intestinal ejerce una influencia regional sobre la diferenciación del epitelio (por ejemplo, determina que el epitelio se diferencie en un fenotipo duodenal o del colon). Sin embargo, una vez que se ha establecido la determinación regional, los controles para la diferenciación bioquímica del epitelio son propios del mismo. Este patrón de influencia inductiva y la reacción epitelial son muy parecidos a los que se mencionaron antes para las interacciones dérmico-epidérmicas en el desarrollo de la piel (capítulo 8).

La diferenciación enzimática final de las células de absorción del intestino recibe una intensa influencia de los glucocorticoides, y el mesodermo subyacente parece mediar en este efecto hormonal. Una acción inductiva ejercida por el endodermo intestinal provoca la diferenciación de músculo liso a partir de las células mesenquimatosas de la pared del intestino. El mecanismo de las interacciones entre el mesénquima y el endodermo aún no está claro. En algunos casos el mesodermo puede ejercer sus efectos directamente sobre el endodermo, en tanto que en otros las moléculas de la matriz extracelular segregadas por las células mesodérmicas pueden mediar en las interacciones inductivas.

Aunque el intestino desarrolla muchas de sus capacidades funcionales durante el período fetal, no se produce ninguna de las principales funciones digestivas hasta que comienza la alimentación después del nacimiento. Los intestinos del feto contienen un material verdoso llamado **meconio** (figura 17-9), que es una mezcla de vello del lanugo y de vérnix caseosa desprendida de la piel, células descamadas del intestino, secreciones biliares y otros materiales deglutidos con el líquido amniótico.

Glándulas del sistema digestivo

Las glándulas del sistema digestivo surgen en virtud de procesos inductivos entre las evaginaciones epiteliales y el mesénquima circundante. Los diversos epitelios glandulares tienen requerimientos que difieren considerablemente en cuanto a los tipos de mesénquima que puede necesitar para su desarrollo. Por ejemplo, en los estudios de recombinación de tejidos, el epitelio pancreático experimenta un desarrollo característico cuando se combina con mesénquima de prácticamente cualquier origen. Por su parte, la formación de las glándulas salivales se mantiene por el mesénquima del pulmón o de las glándulas sexuales accesorias pero no por muchos otros tipos de mesénquima. El soporte inductivo del epitelio hepático sigue un patrón distintivo: el desarrollo epitelial normal es mantenido por el mesénquima derivado de la placa lateral o el mesodermo intermedio, el mesénquima axial (ya sea somítico o de la cresta neural) no mantiene la diferenciación hepática. Las propiedades inductivas de ciertos mesénquimas glandulares pueden correlacionarse con los diferentes modelos de vascularización de los mismos (pág. 402).

Formación del hígado

Al comienzo de la tercera semana surge un divertículo endodérmico hepático del suelo del intestino anterior y crece en el mesénquima del **tabique transverso** *{septum transversum)* figura 5-25. El divertículo hepático es la manifestación de una serie de procesos inductivos que ya habían empezado (figura 14-17); el divertículo primitivo se ramifica en muchos cordones hepáticos, que guardan una estrecha asociación con el mesodermo esplácnico del tabique transverso. El mesodermo permite el crecimiento continuo y la proliferación del endodermo hepático, en parte gracias a la acción del **factor de crecimiento hepático.** Este factor es fijado por la molécula receptora, **c-met,** localizada en la superficie de los hepatocitos endodérmicos. Diversos estudios experimentales han demostrado que el mesodermo ya sea de los componentes esplacnopleural o somatopleural del mesodermo de la placa lateral pueden sostener el crecimiento y la diferenciación hepática posterior, no así el mesodermo paraxial, cuya capacidad para mantener el desarrollo hepático es limitada.

Además de los cordones endodérmicos hepáticos, en el hígado en desarrollo se forma un sistema de conductos de drenaje biliar. Cerca del área en la cual confluyen los conductos hepáticos, la presencia de una dilatación indica el desarrollo de la **vesícula biliar** (figura 14-18). Los cordones hepáticos forman una serie de láminas irregulares de disposición laxa que alternan con los **sinusoides** tapizados de me-

Continúa en la pág. 340

---

* Durante muchos años se creyó que las células secretoras de las hormonas peptídicas en el tracto intestinal se derivaban de la cresta neural. Los experimentos de trasplante y mareaje de células no han aportado datos que permitan comprobar esta afirmación.

CORRELACIÓN CLÍNICA 14-2

Malformaciones del tracto intestinal

ESTENOSIS Y ATRESIA DUODENALES

La estenosis y la atresia del duodeno son el resultado de la no recanalización o de la recanalización incompleta de la luz duodenal después de haber sido obliterada por el epitelio. Estas malformaciones son infrecuentes.

RESTOS DEL CONDUCTO VITELINO

La variedad más común de las anomalías del tracto intestinal es alguna forma de persistencia del conducto vitelino. La más frecuente es el divertículo de Meckel, presente en el 2 al 4% de la población; la forma más típica de esta afección es un corto saco ciego situado en el borde antimesentérico del íleon aproximadamente a 50 cm de la válvula ileocecal en dirección craneal (figuras 14-11 A y E). Esta estructura representa la persistencia de la porción proximal del conducto vite-lino (onfaloentérico). Los divertículos de Meckel simples suelen ser asintomáticos, pero en ocasiones se inflaman o contienen tejido ectópico (por ejemplo, gástrico, pancreático e incluso endometrial), que puede ulcerarse.

En algunos casos un ligamento conecta al divertículo de Meckel con el ombligo (figura 14-11 B) o un ligamento vitelino delgado que puede contener una arteria vitelina persistente conecta el intestino con el ombligo. En ocasiones el intestino rota alrededor de este ligamento, lo cual da lugar a una afección conocida como vólvulo (figura 14-11 D), que puede acompañarse de una estrangulación del intestino.

Un conducto vitelino persistente puede formar una fístula vitelina (figura 14-11 C), que es una comunicación directa entre la luz del intestino y el exterior del cuerpo a través del ombligo. Rara vez se presenta un quiste del conducto vitelino a lo largo del ligamento vitelino.

ONFALOCELE

El onfalocele representa la ausencia de retorno de las asas intestinales a la cavidad corporal durante la décima semana. Después del nacimiento, las asas intestinales pueden verse en el interior de un saco casi transparente conformado por el amnios en el exterior y la membrana peritoneal en el interior (figura 14-12). La incidencia del onfalocele se acerca a uno de cada 3.500 nacimientos, pero la mitad de los bebés afectados muere antes de nacer.

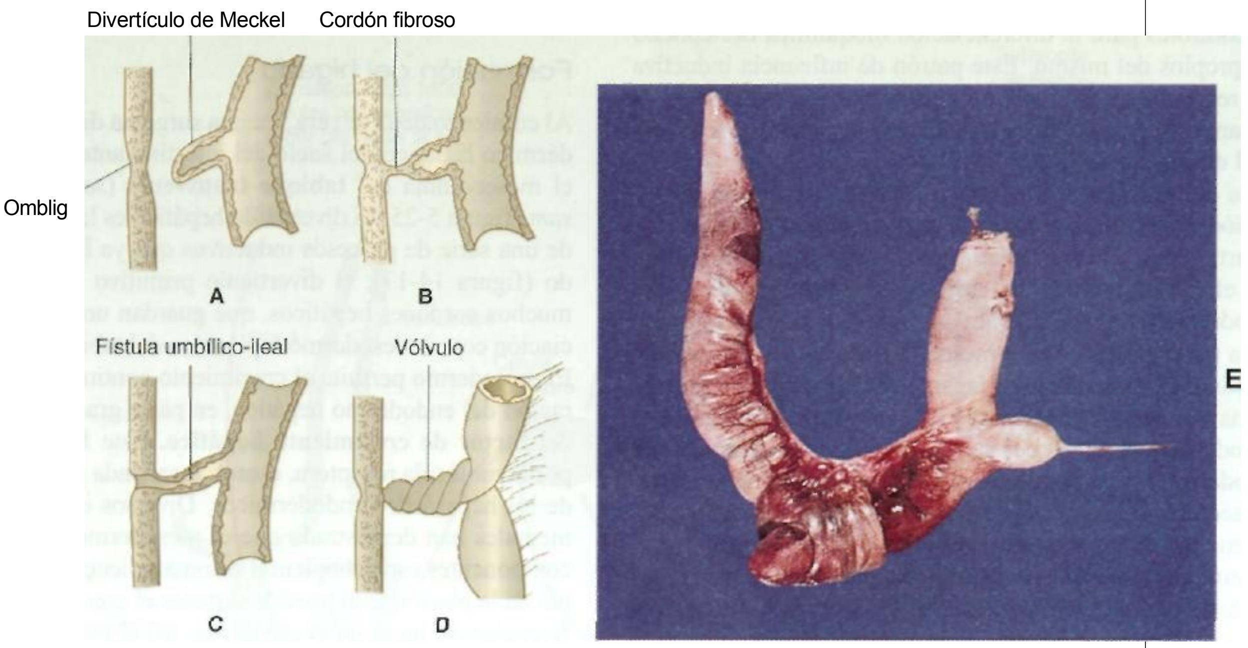


Figura 14-11 Variedades de restos del conducto vitelino. A. Divertículo de Meckel, B. cordón fibroso que conecta el divertículo de Meckel con el ombligo, C. fístula umbílico-ileal (vitelina), D. vólvulo causado por la rotación del intestino alrededor de un resto del conducto vitelino, E. divertículo de Meckel que protruye a la izquierda de un segmento del íleon. El intestino por encima del divertículo se ve rojizo a causa de una invaginación asociada justo por encima de esta afección (foto 2681 de Arey-DaPeña Pediatric Pathology Photographic Collection, Human Development Anatomy Center, National Museum of Health and Medicine, Armed Forced Institute of Pathology, Washington, DC).

CORRELACIÓN CLÍNICA 14-2

Malformaciones del tracto intestinal *{continuación*

HERNIA UMBILICAL CONGÉNITA

En la hernia umbilical congénita, bastante común en los bebés prematuros, los intestinos regresan de forma normal hacia la cavidad corporal, pero la musculatura (recto mayor del abdomen) de la pared ventral del abdomen no cierra el anillo umbilical, lo que permite que una cantidad variable de epiplón o de intestino salga del abdomen a través del ombligo. A diferencia del onfalocele, el tejido que se hernia está cubierto de piel y no de membrana amniótica.

Tanto el onfalocele como la hernia umbilical congénita se asocian con defectos de cierre de la pared ventral del abdomen. Si estos defectos son grandes, pueden acompañarse de la protrusión masiva del contenido abdominal o de otros defectos de cierre como la extrofia vesical (capítulo 15).

MALROTACIÓN INTESTINAL

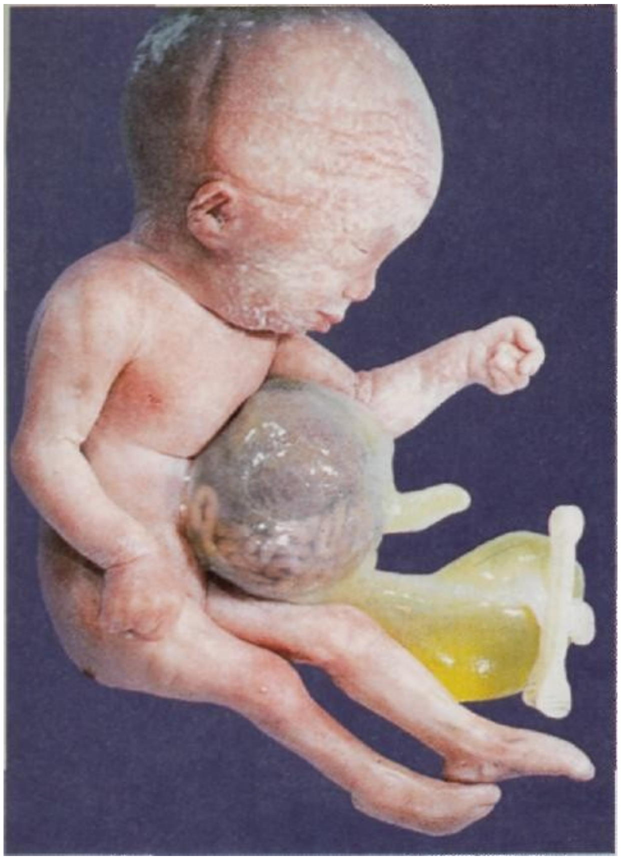
En ocasiones los intestinos no rotan o lo hacen de forma anómala al regresar a la cavidad abdominal. Esto puede dar como resultado un amplio espectro de anomalías anatómicas (figura 14-13), que en la mayoría de los casos son asintomáti-cas, pero que en ocasiones pueden dar lugar a un vólvulo u otra forma de estrangulación del intestino.

DUPLICACIONES, DIVERTÍCULOS Y ATRESIA

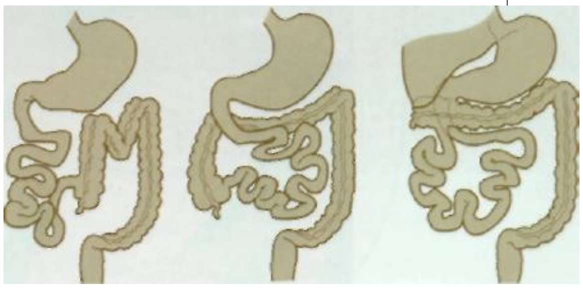
Como sucede con el esófago y el duodeno, el resto del intestino es susceptible de sufrir varias anomalías cuyo origen parece ser la recanalización incompleta de la luz después de la etapa de cierre transitorio de la misma causado por el epitelio durante el primer trimestre. Algunas de las variantes de estas afecciones se muestran en la figura 14-14.

MEGACOLON AGANGLIÓNICO (ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG)

La base del megacolon agangliónico, que se manifiesta por una gran dilatación de ciertos segmentos del colon, es la ausencia de ganglios parasimpáticos en las paredes afectadas del colon. Esto se ha atribuido a un defecto en la migración de las células de la cresta neural hacia esa porción del intestino posterior al comienzo del segundo mes del embarazo. Existen pruebas obtenidas en ratones mutantes en los cuales se desarrollan segmentos agangliónicos del colon, que sugieren que el ambiente local del intestino inhibe la migración de las células de la cresta neural hacia el segmento afectado. Esto se demostró en experimentos en los cuales las células de la cresta de los ratones mutantes podía colonizar al intestino normal, pero las células normales de la cresta no podían migrar hacia segmentos de intestino de ratones mutantes. La acumulación de laminina en la pared intestinal como resultado de la sobreproducción de **endotelina-3** puede ser la causa que detenga la migración desde la cresta neural. El colon distal es la región más afectada por la ausencia de los ganglios, pero en un pequeño porcentaje de los casos, los segmentos agangliónicos se extienden tanto en



Fígura 14-12 Onfalocele en un mortinato. Pueden verse claramente las asas intestinales a través de la membrana amniótica casi transparente que cubre al onfalocele (cortesía de M. Barr, Ann Arbor, Michigan).



Falta de rotación Rotación inversa Ciego subhepático

Figura 14-13 Tipos de malrotación intestinal.

Continúa

CORRELACIÓN CLÍNICA 14-2

Malformaciones del tracto intestinal *(continuación)*

dirección craneal que alcanzan el colon ascendente. Los datos de la frecuencia del megacolon presentan grandes variaciones; desde uno por cada mil hasta uno por cada 30 mil nacimientos.

ANO IMPERFORADO

El ano imperforado abarca un espectro de defectos que pueden ir desde la presencia de una simple membrana que cubre el orificio anal (persistencia de la membrana anal), hasta la atresia de longiud variable del canal anal, el recto o de ambos. Desde el punto de vista macroscópico se caracteriza por la ausencia de orificio anal (figura 14-15). En todo examen neonatal debe determinarse la presencia del orificio anal. La longitud del segmento atrésico reviste enorme importancia cuando se considera el tratamiento quirúrgico del ano imperforado. El tratamiento de la membrana anal persistente puede ser sencillo, en tanto que los defectos más extensos, en especial los que implican a la musculatura anal, constituyen problemas quirúrgicos muy complejos.

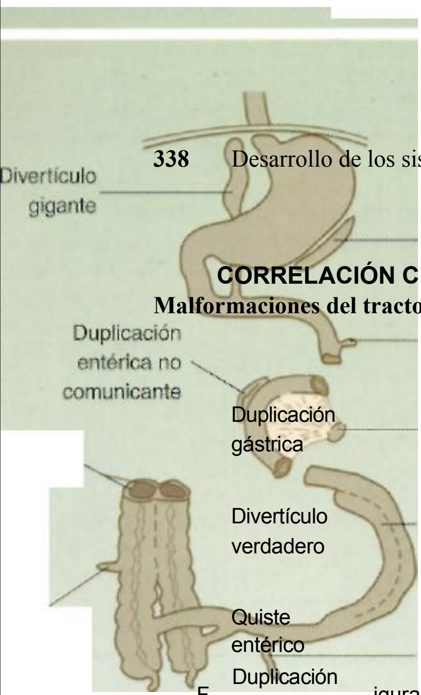

Divertículo gigante
Duplicación entérica no comunicante
Duplicación gástrica
Divertículo verdadero
Quiste entérico
Duplicación entérica comunicada
Duplicación bilateral
Falso divertículo
Divertículo de Meckel

Figura 14-14 Tipos de divertículos y duplicaciones que pueden presentarse en el tracto digestivo (basado en Gray SW, Skandalakis JE: *Embryology for surgeons,* Filadelfia, 1972, WB Saunders).

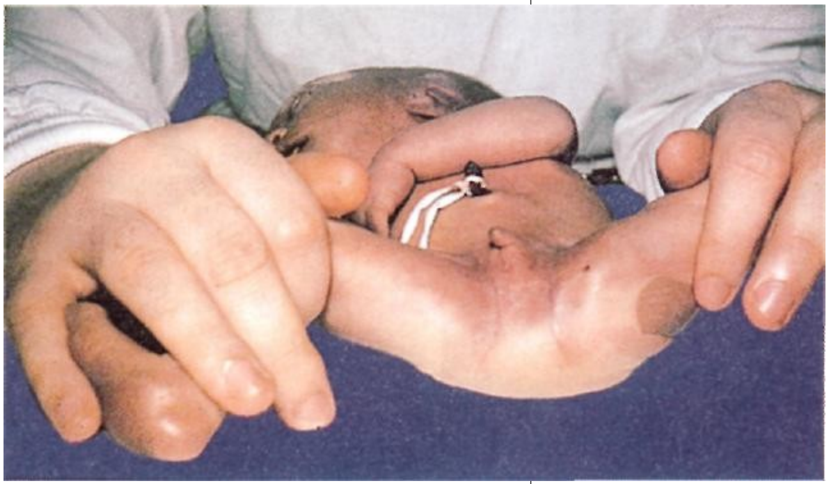


Figura 14-15 Atresia anal en un recién nacido. No se observan indicios del canal anal (cortesía de M. Barr, Ann Arbor, Michigan).

CORRELACIÓN CLÍNICA 14-2

Malformaciones del tracto intestinal *(continuación)*

FÍSTULAS DEL INTESTINO POSTERIOR

En muchos casos la atresia anal se acompaña de una fístula que comunica la porción permeable del intestino posterior con otra estructura perteneciente a la región del seno urogenital original. Los tipos más comunes de fístulas comunican el intestino posterior con la vagina, la uretra o la vejiga y otras pueden comunicarse con la superficie del área perineal (figura 14-16).

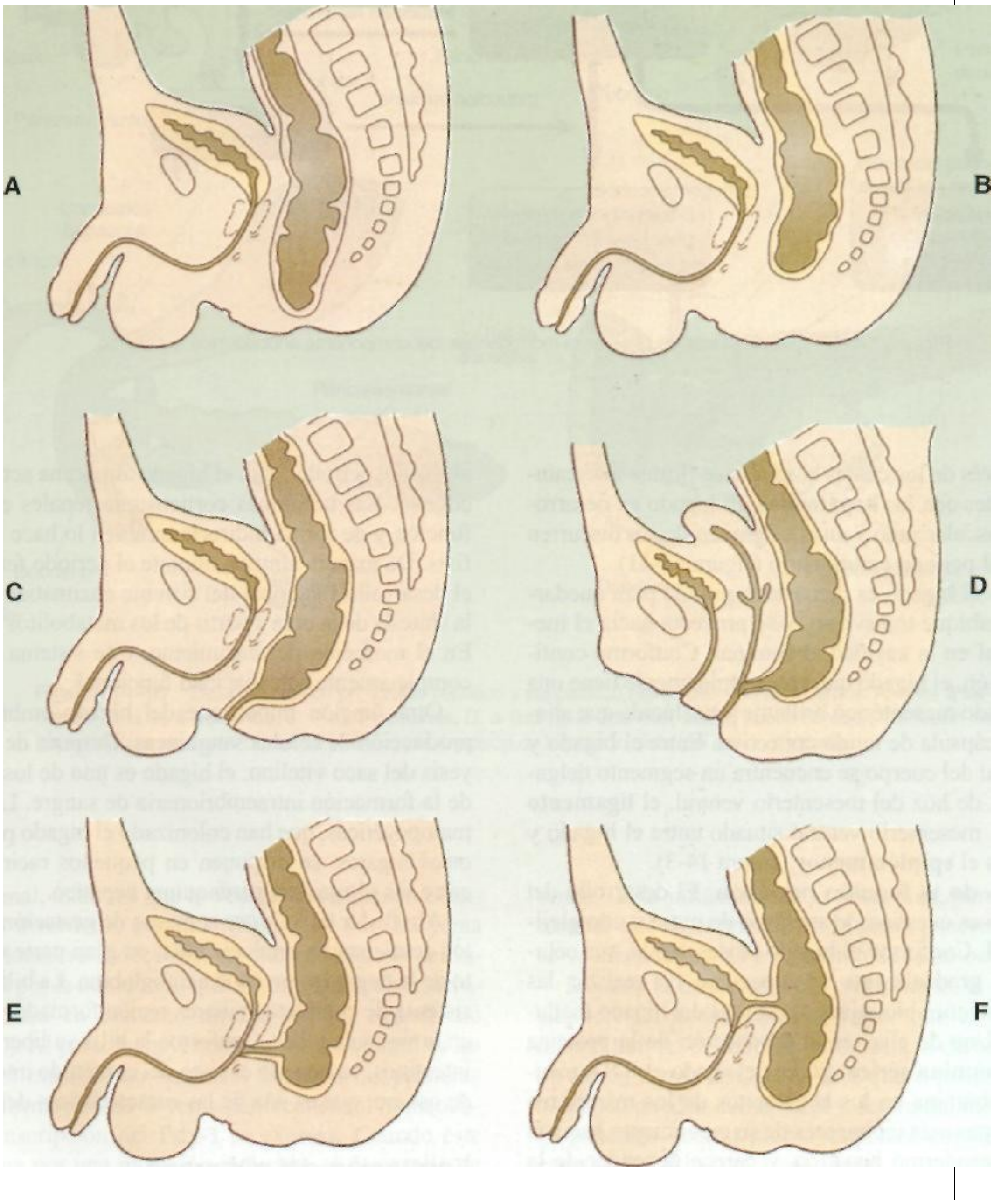


Figura 14-16 Variedades de fístulas y atresias del intestino posterior. A. Membrana anal persistente, B. atresia anal, C. fístula anopenneal, D. fístula rectovaginal, E. fístula rectouretral, F. fístula rectovesical.

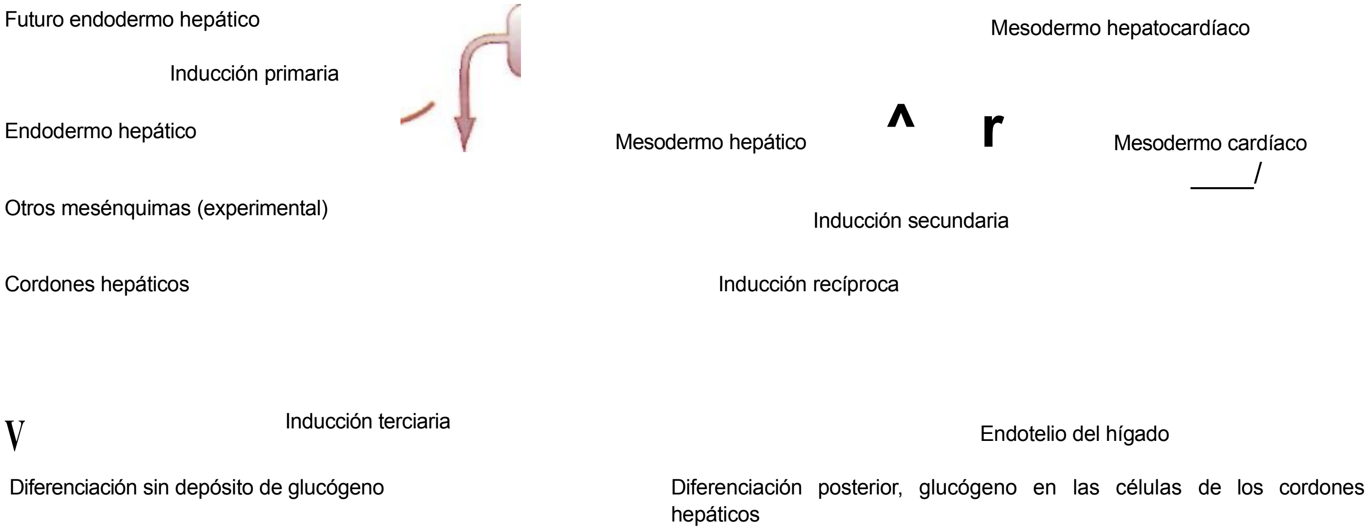

Futuro endodermo hepático
Inducción primaria
Endodermo hepático
Otros mesénquimas (experimental)
Cordones hepáticos
Inducción terciaria
Diferenciación sin depósito de glucógeno
Mesodermo hepatocardíaco
Mesodermo hepático
Mesodermo cardíaco
Inducción secundaria
Inducción recíproca
Endotelio del hígado
Diferenciación posterior, glucógeno en las células de los cordones hepáticos

Figura 14-17 Interacciones tisulares en la morfogénesis del componente endodérmico del hígado.

sodermo, a través de los cuales la sangre se filtra e intercambia los nutrientes con los **hepatocitos.** El hígado en desarrollo está muy vascularizado y muchos grandes vasos discurren en él durante el período embrionario (figura 16-11).

Pronto todo el hígado es demasiado grande para quedarse dentro del tabique transverso, y se proyecta hacia el mesenterio ventral en la cavidad abdominal. Conforme continúa su expansión, el hígado que crece rápidamente tiene una cubierta de tejido mesentérico brillante y traslúcida que ahora le sirve de cápsula de tejido conectivo. Entre el hígado y la pared ventral del cuerpo se encuentra un segmento delgado y en forma de hoz del mesenterio ventral, el **ligamento falciforme.** El mesenterio ventral situado entre el hígado y el estómago es el **epiplón menor** (figura 14-3).

Desarrollo de la función hepática. El desarrollo del hígado no sólo es cuestión de aumento de masa y complejidad estructural. Conforme el hígado se desarrolla, sus células adquieren gradualmente la capacidad de realizar las numerosas funciones bioquímicas propias del hígado maduro funcional. Una de ellas es la producción de la proteína plasmática **albúmina sérica.** Se ha detectado el RNA mensajero de la albúmina en los hepatocitos de los mamíferos durante las etapas más incipientes de su crecimiento hacia el interior del mesodermo hepático, y parece depender de la expresión primaria del factor de transcripción, **factor-3 nuclear hepático.**

Una de las principales funciones del hígado adulto es la síntesis y el almacenamiento del **glucógeno,** que se utiliza como una forma de almacenar carbohidratos. Conforme avanza el período fetal, el hígado almacena activamente glucógeno. Las hormonas corticosuprarrenales estimulan esta función y de forma indirecta también lo hace la adenohipófisis. De manera similar, durante el período fetal se produce el desarrollo funcional del sistema enzimático implicado en la síntesis de la urea a partir de los metabolitos nitrogenados. En el momento del nacimiento, este sistema ha alcanzado completamente su capacidad funcional.

Otra función importante del hígado embrionario es la producción de células sanguíneas. Después de la hematopoyesis del saco vitelino, el hígado es uno de los lugares clave de la formación intraembrionaria de sangre. Las células hematopoyéticas, que han colonizado el hígado procedentes de otros lugares, se disponen en pequeños racimos dispersos entre las células del parénquima hepático.

Alrededor de las doce semanas de gestación los hepatocitos comienzan a producir **bilis,** en gran parte como producto de la degradación de la hemoglobina. La bilis drena por el sistema de conductos biliares recién formado y se almacena en la vesícula biliar. Conforme la bilis va liberándose en los intestinos, va tiñendo el resto del contenido intestinal de verde oscuro, que es una de las características del meconio.

Formación del páncreas

Poco después de la aparición del primordio hepático, dos yemas pancreáticas comienzan a crecer a partir de las paredes dorsal y ventral del intestino anterior (figura 5-25). La yema dorsal es una evaginación que surge directamente del endo-

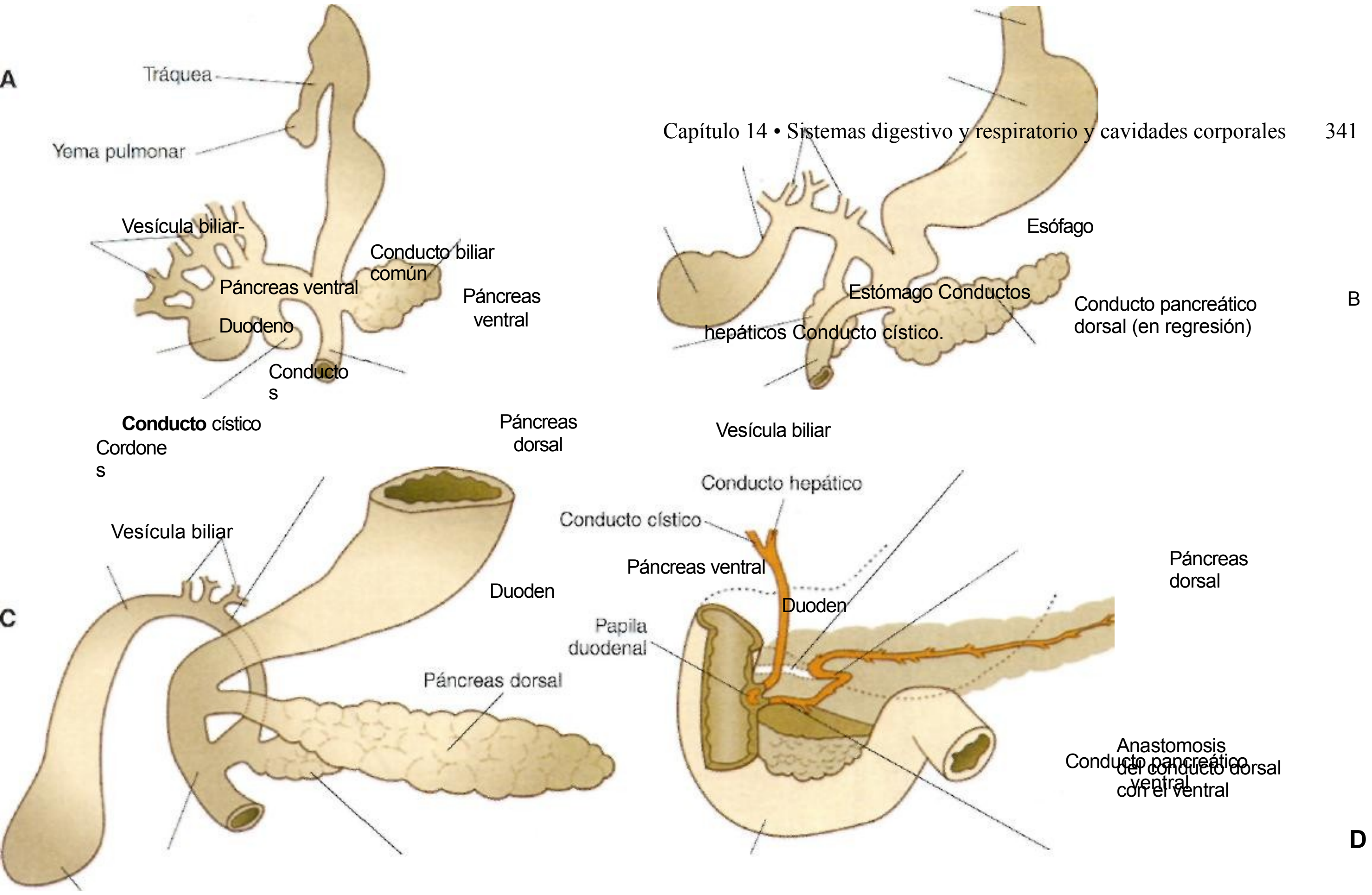

A
Tráquea
Yema pulmonar
Vesícula biliar-
Páncreas ventral
Duodeno
Conducto biliar común
Páncreas ventral
Conductos
Conducto cístico
Cordones
Páncreas dorsal
Esófago
Estómago Conductos
hepáticos Conducto cístico.
Conducto pancreático dorsal (en regresión)
B
Vesícula biliar
C
Vesícula biliar
Duoden
Páncreas dorsal
Conducto hepático
Conducto cístico
Páncreas ventral
Duoden
Papila duodenal
Páncreas dorsal
Anastomosis del conducto dorsal con el ventral
Conducto pancreático ventral
D
Duoden

Figura 14-18 Desarrollo de los primordios hepático y pancreático restos desde la cara ventral. A. A las 5 semanas, B. a las 6 semanas, C. a las 7 **semanas,** D. al final de la vida fetal, donde puede apreciarse la fusión de los conductos pancreáticos dorsal y ventral y la regresión de la porción distal del conducto dorsal.

dermo duodenal, mientras que la ventral se origina en el endodermo del divertículo hepático (figura 14-18). La yema pancreática dorsal se induce a partir del endodermo del intestino dorsal por la notocorda, que al comienzo del desarrollo se encuentra en contacto directo con el endodermo (figura 4-7 C). Al parecer, la yema pancreática ventral es inducida por el mesodermo hepático. Durante las primeras etapas de la formación de la yema pancreática, el homeodo-minio de transcripción del **Pdx-1** se expresa. Cuando este gen se elimina por una mutación inducida, el desarrollo de la yema pancreática se detiene. El **Islet-l,** otro gen de ho-meodominio LIM que se expresa de forma precoz, es necesario para la formación del mesodermo pancreático dorsal y de los islotes. La expresión de estos dos genes (así como la del *Pax-6)* en la yema pancreática dorsal se elimina en ausencia de la influencia de la notocorda, pero es importante resaltar que su expresión en la yema pancreática ventral no se ve afectada por la extirpación de la notocorda.

Durante la fase inicial del crecimiento, el páncreas dorsal adquiere un tamaño mucho mayor que el ventral. Casi al mismo tiempo el duodeno gira hacia la derecha y da lugar a un asa en forma de C, esto hace que el páncreas ventral y el colédoco queden detrás de él y dentro del mesenterio dorsal. El páncreas ventral pronto establece contacto con el páncreas dorsal y los dos se fusionan.

Ambos páncreas, el dorsal y el ventral, poseen un conducto principal. Después de la fusión de los dos primordios, el conducto principal del páncreas ventral se anastomosa con el conducto del páncreas dorsal. La porción del conducto pancreático dorsal que queda entre la anastomosis y el

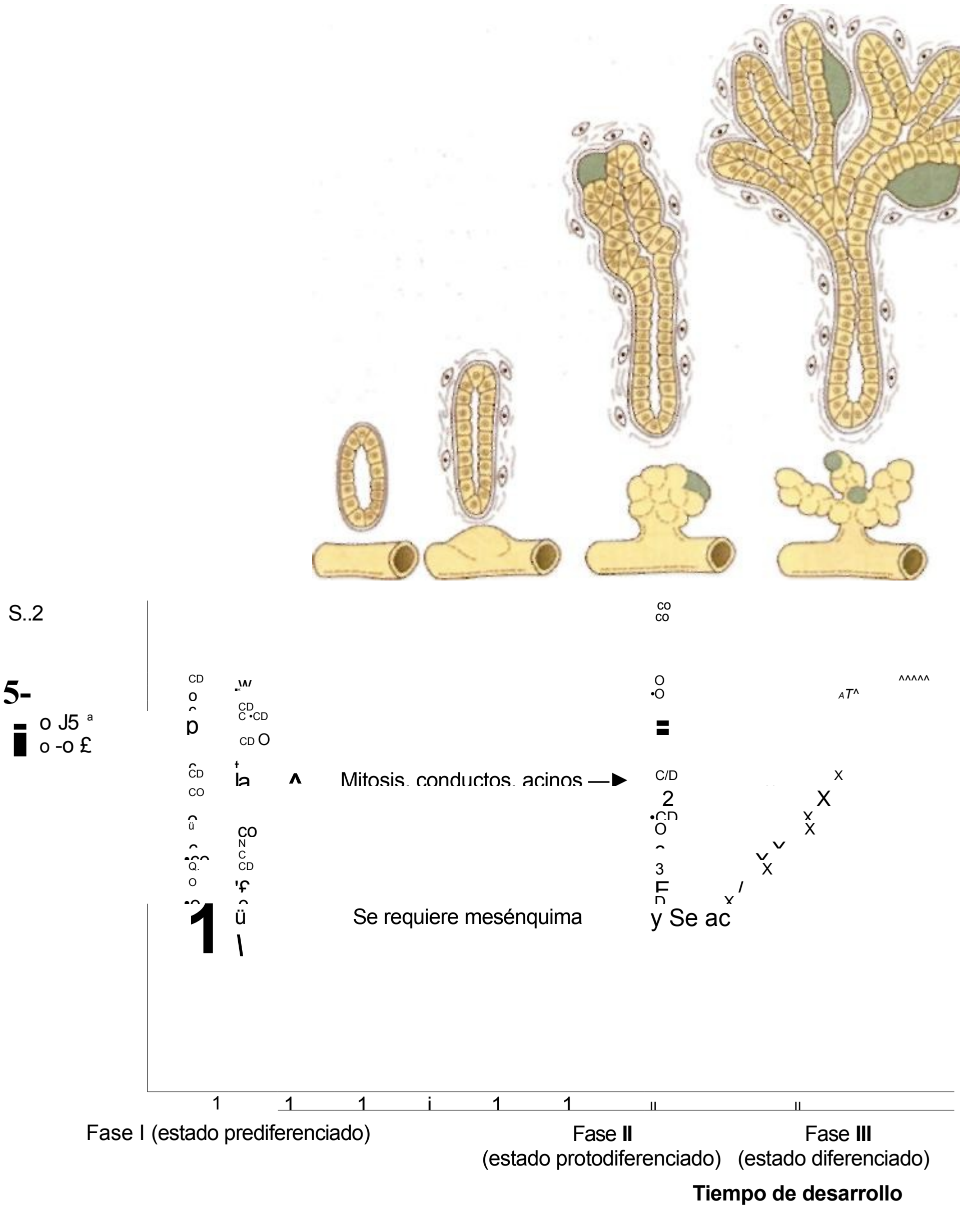

Mitosis, conductos, acinos
Se requiere mesénquima
Fase I (estado prediferenciado)
Fase II (estado protodiferenciado)
Fase III (estado diferenciado)
Tiempo de desarrollo

Figura 14-19 Etapas de la diferenciación estructural y funcional del páncreas. Las áreas verdes representan los islotes primitivos (modificado de Pictet R, Rutter W: *Handbook of physiology,* sección 7: *Endochnology,* vol. 1, Washington, DC, 1972, American Physiological Society, págs. 25-66).

duodeno suele regresar, lo que convierte al conducto principal del páncreas ventral **(conducto de Wirsung)** en la vía de salida definitiva de las secreciones pancreáticas hacia el duodeno (figura 14-18).

El páncreas es un órgano mixto con funciones endocrinas y exocrinas. La porción exocrina consiste en un gran número de **acinos,** que están conectados con el sistema de conductos secretores. El componente endocrino está formado por cerca de un millón de **islotes de Langerhans** muy vascularizados y dispersos entre los acinos.

Una vez definidos, los primordios pancreáticos crecen en virtud de varias interacciones epitelio-mesénquima como las que suelen verse en el desarrollo de las glándulas asociadas con el intestino. Durante la fase de evaginación y crecimiento, el epitelio glandular del páncreas se forma gracias a la gemación secuencial de cordones de células derivadas de la población de células pancreáticas primarias (figura 14-19). A partir de los cordones celulares, se diferencian tanto los acinos como sus conductos. Los experimentos de recombinación de tejidos, realizados tanto *in vitro* como *in vivo,* han demostrado que el mesénquima es necesario para la formación de los acinos pero que los conductos pueden formarse sin él si se ponen a las células precursoras endodérmicas en contacto con un gel rico en material de membrana basal.

CORRELACIÓN CLÍNICA 14-3

Anomalías del hígado y el páncreas

Se presentan muchas alteraciones o variaciones menores en la forma del hígado o de las vías biliares, pero por lo general carecen de importancia clínica. Una de las malformaciones más importante del hígado es la atresia biliar. Puede afectar a cualquier nivel desde los minúsculos conductillos hasta los grandes conductos que transportan la bilis. Los neonatos afectados por esta malformación suelen presentar una pronunciada ictericia muy poco después de nacer. Algunos casos son susceptibles de tratamiento quirúrgico, mientras que otros requieren un trasplante hepático.

En raras ocasiones un anillo de tejido pancreático rodea por completo al duodeno, lo que se conoce como páncreas anular (figura 14-20). A veces puede causar la obstrucción del duodeno después del nacimiento. No se ha establecido la etiología de esta malformación, pero la explicación más aceptada es que el crecimiento de un páncreas ventral bífido puede rodear al duodeno por ambos lados.

En ocasiones puede encontrarse tejido pancreático heterotópico a lo largo del tracto digestivo, y se presenta con mayor frecuencia en el duodeno o en la mucosa gástrica (figura 14-21). Cerca del 6% de los divertículos de Meckel contienen tejido pancreático heterotópico.

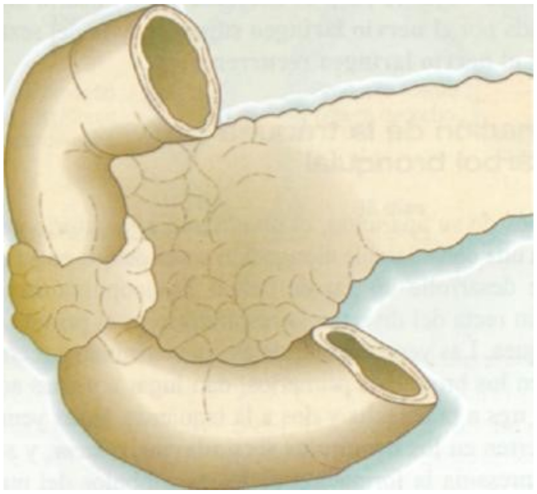


Figura 14-20 Páncreas anular rodeando al duodeno.

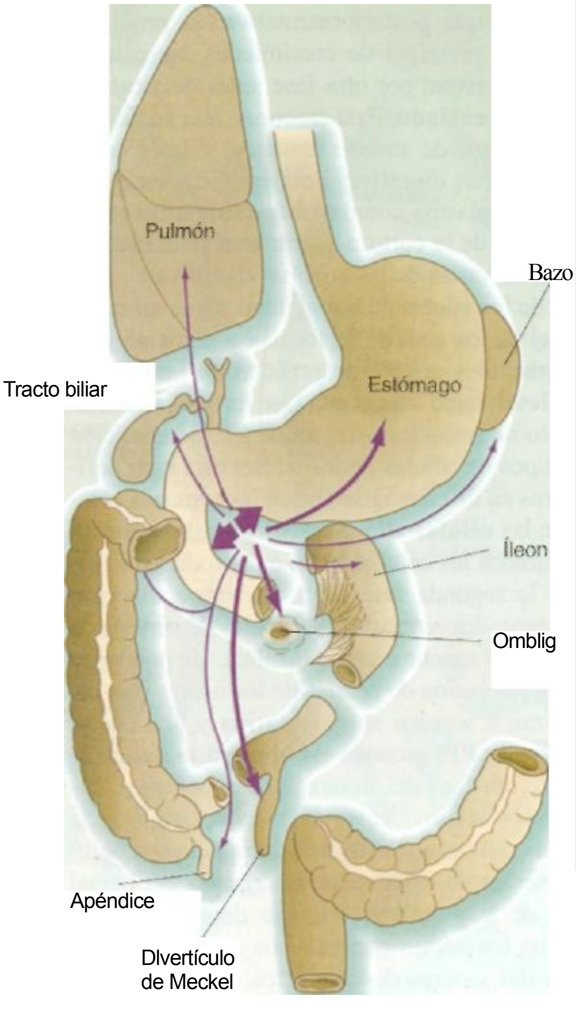


Figura 14-21 Localizaciones más frecuentes en las cuales puede encontrarse tejido pancreático heterotópico; el grosor de las flechas corresponde a la frecuencia de esa localización (basado en Gray SW, Skandalakis JE: *Embryology for surgeons,* Filadelfia, 1972, WB Saunders).

Aunque se requiere la presencia de mesénquima para la diferenciación de los acinos, éste no tiene que ser de origen pancreático. *In vitro,* el endodermo pancreático combinado con mesodermo de las glándulas salivales se diferencia aún mejor que cuando se expone al propio mesénquima pancreático. Esto demuestra que en el caso del páncreas la influencia inductiva del mesénquima es permisiva antes que instructiva.

La diferenciación de los acinos se divide en tres fases (figura 14-19). La primera, llamada **estado prediferenciado,** se produce mientras que los primordios pancreáticos están empezando a formarse. Se establece una población de células pancreáticas primarias que muestran niveles prácticamente indetectables de actividad de las enzimas digestivas. Conforme las yemas pancreáticas comienzan a crecer hacia el exterior, el epitelio experimenta una transición hacia un segundo estado, **protodiferenciado.** Durante esta fase, las células exocrinas presentan bajos niveles de muchas de las enzimas hidrolíticas que posteriormente van a producir. Después del período principal de crecimiento, las células acinares pancreáticas pasan por otra fase antes de alcanzar un tercer estado, **diferenciado.** Para entonces, han adquirido un diferenciado aparato de síntesis proteica, y las formas inactivas de las enzimas digestivas polipeptídicas están almacenadas en el citoplasma como **granulos de zimógeno.** Los glucocorticoides de la corteza suprarrenal fetal estimulan la producción de varias de las enzimas digestivas.

El desarrollo de los islotes de Langerhans sigue un curso algo diferente del de los acinos. Se forman a partir de grupos celulares epiteliales que se desprenden de las células acinares epiteliales durante la segunda fase (protodiferenciada) del desarrollo de los acinos. La secuencia de aparición de los diversos tipos de células de los islotes está bien definida. Las primeras en diferenciarse (hacia las semanas octava a novena) son las **células alfa** que segregan **glucagón.** A continuación aparecen las **células beta,** que producen la **insulina.** Durante la segunda fase de la diferenciación pancreática (estado protodiferenciado) los niveles de síntesis de glucagón exceden con mucho a los de insulina. Un poco más tarde, una tercera población de células de los islotes **(las células** 8) comienzan a secretar **somatostatina** y una cuarta población **(las células PP)** secretan el **polipéptido pancreático.** Hacia la tercera fase del desarrollo del páncreas, los granulos secretorios son evidentes en el citoplasma de la mayor parte de las células de los islotes. La insulina y el glucagón están presentes en la circulación fetal hacia el final del quinto mes de la gestación. Aunque durante muchos años se creyó que los islotes pancreáticos se derivaban, al menos en parte, del sistema de conductos, investigaciones recientes han demostrado que pueden formarse en ausencia tanto de los conductos como del mesénquima pancreático. Esto sugiere que el desarrollo de los islotes en realidad puede deberse a un proceso por defecto del endodermo pancreático que no se ha expuesto al mesodermo. La expresión del glucagón y la insulina en el endodermo de la yema pancreática muy incipiente apoya este concepto.

SISTEMA RESPIRATORIO

El sistema respiratorio se ve por vez primera durante la cuarta semana de gestación como un surco **laringotraqueal,** casi imperceptible en la línea media ventral en el límite caudal de la región faríngea. Hacia la quinta semana, el crecimiento ha transformado el surco laringotraqueal en un **divertícu-lo respiratorio** bien definido (figura 5-25) que crece casi paralelo al esófago hacia el mesodermo esplácnico. Por medio de una serie de interacciones con el mesodermo circundante, el divertículo respiratorio se alarga y forma en una porción traqueal y comienza a dar origen a los primeros 23 grupos de bifurcaciones **(yemas pulmonares)** que se forman incluso hasta la vida posnatal.

Formación de la laringe

Durante la cuarta y la quinta semanas de la gestación, una rápida proliferación del mesénquima del cuarto y el sexto arcos branquiales alrededor del lugar de origen de la yema respiratoria en el esófago convierte la hendidura de apertura en una **glotis** en forma de T limitada por dos engrosamientos aritenoideos laterales y una **epiglotis** craneal. El mesénquima que rodea al orificio laríngeo termina por diferenciarse en los **cartílagos tiroides, cricoides** y **aritenoides,** que forman el soporte esquelético de la **laringe.** A semejanza del esófago, la luz de la laringe sufre una obliteración epitelial transitoria. En el proceso de recanalización durante las semanas nueve y diez, un par de pliegues y recesos laterales forman la base estructural de las **cuerdas vocales** y de los **ventrículos laríngeos** adyacentes. La musculatura de la laringe, derivada de los somitómeros, es inervada por ramas del nervio vago (X par); la asociada con el cuarto arco es inervada por el **nervio laríngeo superior,** y la del sexto arco por el **nervio laríngeo recurrente.**

Formación de la tráquea y el árbol bronquial

Después de su aparición, el divertículo respiratorio experimenta una considerable elongación antes de que en su extremo se desarrolle un par de yemas broncopulmonares. La porción recta del divertículo respiratorio es el primordio de la tráquea. Las yemas bronquiales, que terminan por convertirse en los bronquios primarios, dan lugar a yemas adicionales: tres a la derecha y dos a la izquierda. Estas yemas se convierten en los **bronquios secundarios,** o *stem,* y su número presagia la formación de los tres lóbulos del pulmón derecho y los dos del izquierdo (figura 14-22). Desde este punto, cada yema bronquial secundaria experimenta una larga serie de ramificaciones hasta que se completan 23 generaciones sucesivas de ramas. La morfogénesis del pulmón continúa después del nacimiento, y la estabilización del patrón morfológico de este órgano sólo se logra cerca de los ocho años de edad. Al comienzo del desarrollo del tracto

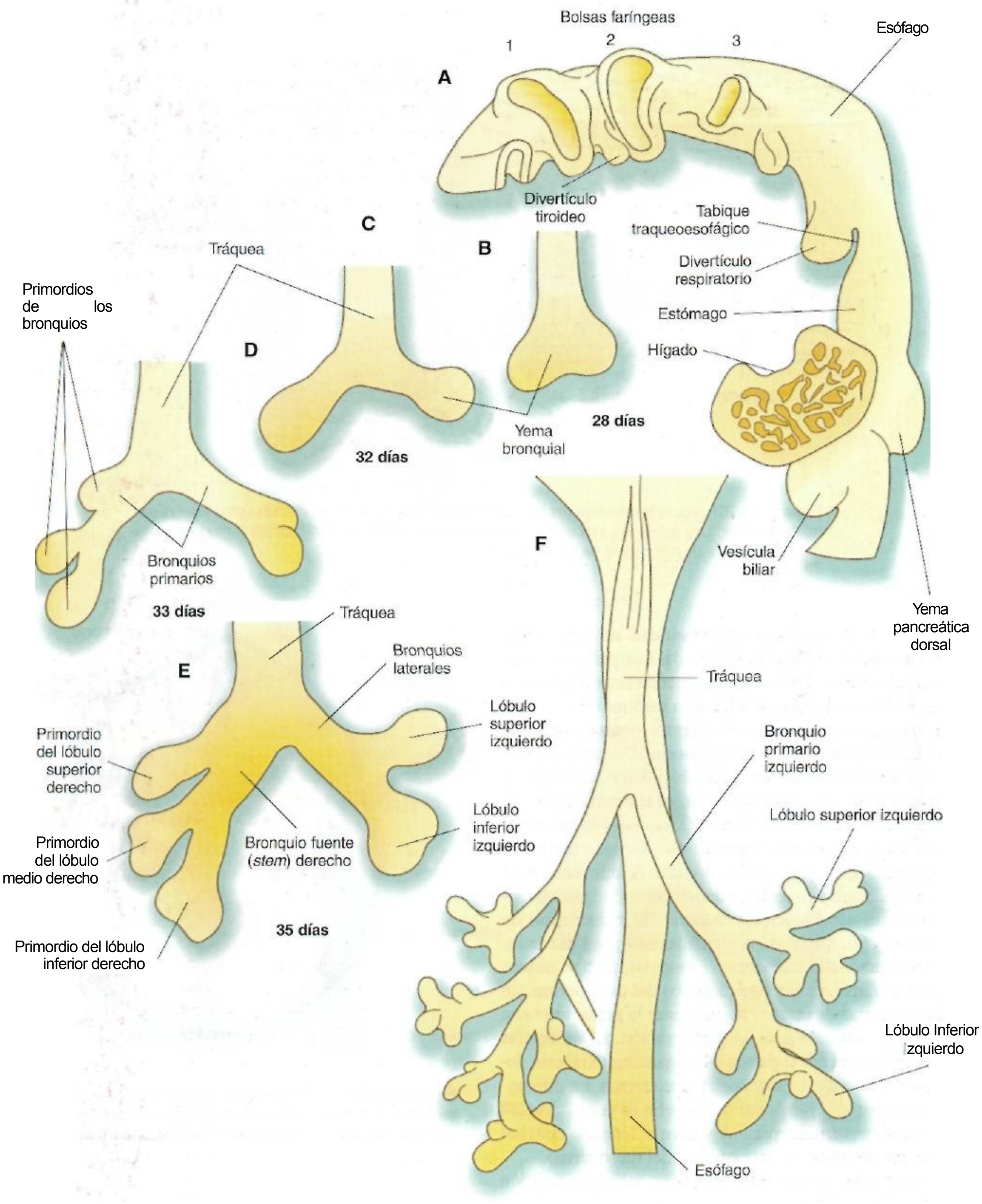

Bolsas faríngeas
1
2
3
Esófago
A
Divertículo tiroideo
Tabique traqueoesofágico
Divertículo respiratorio
Estómago
Hígado
Vesícula biliar
Yema pancreática dorsal
B
28 días
Yema bronquial
C
Tráquea
32 días
Primordios de los bronquios
D
Bronquios primarios
33 días
E
Tráquea
Bronquios laterales
Lóbulo superior izquierdo
Primordio del lóbulo superior derecho
Primordio del lóbulo medio derecho
Bronquio fuente (*stem*) derecho
Lóbulo inferior izquierdo
Primordio del lóbulo inferior derecho
35 días
F
Tráquea
Bronquio primario izquierdo
Lóbulo superior izquierdo
Lóbulo Inferior Izquierdo
Esófago
Séptima semana

Figura 14-22 Desarrollo de los principales patrones bronquiales de los pulmones. A. Vista lateral de la faringe, donde puede apreciarse el divertículo respiratorio en un embrión humano de **4 semanas,** B. a las **4 semanas, C.** a los **32 días, D.** a los **33 días,** E. al final de las 6 semanas, F. al comienzo de las 7 semanas.

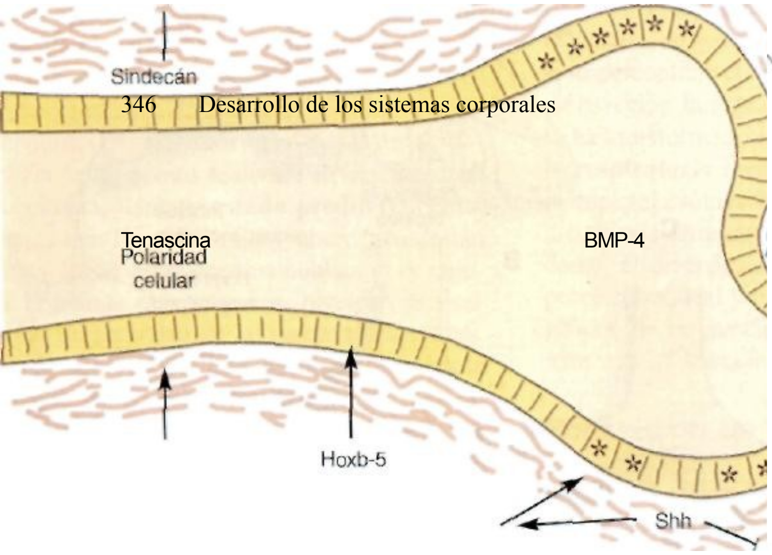


Figura 14-23 Aspectos moleculares de la ramificación y la formación de los conductos en el desarrollo pulmonar. Los asteriscos indican las células epiteliales mitóticas. *BMP:* proteína morfogenética ósea, *FGF:* factor de crecimiento de los fibroblastos.

respiratorio se expresa una gran cantidad de genes *Hox (Hoxa~3* a *Hoxa-5* y *Hoxb-3* a *Hoxb-6).* Los patrones combinados de expresión de estos genes pueden estar implicados en la especificación regional del tracto respiratorio.

El mesodermo que rodea al endodermo controla el grado de ramificación en el tracto respiratorio. Diversos experimentos de recombinación de tejidos han demostrado que el mesodermo que rodea a la tráquea inhibe la ramificación, en tanto que el que rodea a las yemas bronquiales la favorece. Si se combina endodermo traqueal con mesodermo bronquial, se produce una gemación anómala. A la inversa, si se coloca mesodermo traqueal alrededor del endodermo bronquial se inhibe la gemación bronquial. El mesodermo de otros órganos, por ejemplo las glándulas salivales, puede inducir la gemación del endodermo bronquial, pero se induce un patrón de ramificación característico del mesodermo: un mesodermo capaz de promover o sostener la gemación tiene que mantener una alta tasa de proliferación de las células epiteliales. En general, el patrón del órgano epitelial está determinado en su mayor parte por el mesodermo. La diferenciación estructural y funcional del epitelio es una propiedad específica de las células epiteliales, pero el fenotipo epitelial coincide con la región de procedencia del mesodermo.

Los principios básicos que subyacen a la ramificación pulmonar son similares a los que operan en el desarrollo de las glándulas salivales y el páncreas. En algunos puntos de la ramificación se reduce la proliferación de las células epiteliales, y el depósito de colágeno de tipos I y III, fibronectina y proteoglicanos que estabilizan la morfología del punto de ramificación y de las regiones ductales más proximales. Por otra parte, el aumento de la proliferación de las células epiteliales caracteriza a las porciones de rápido crecimiento de las yemas epiteliales (figura 14-23).

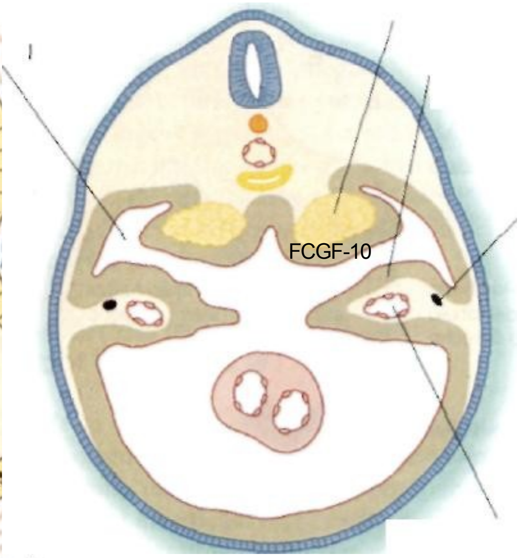


Figura 14-24 Corte transversal en el tórax donde pueden apreciarse las yemas pulmonares creciendo hacia las cavidades pleurales. Los pliegues pleuropericárdicos separan las futuras cavidades pleural y pericárdica.

Continúa en la púg. 349

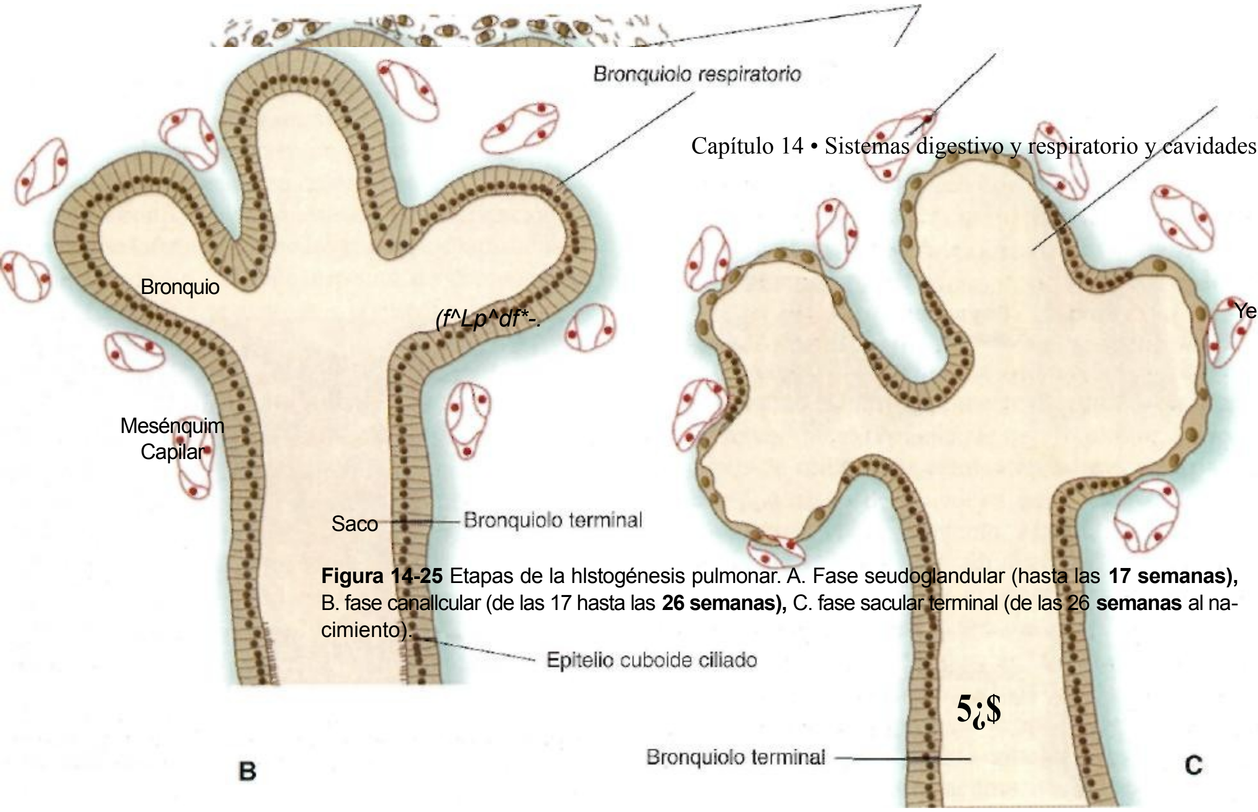
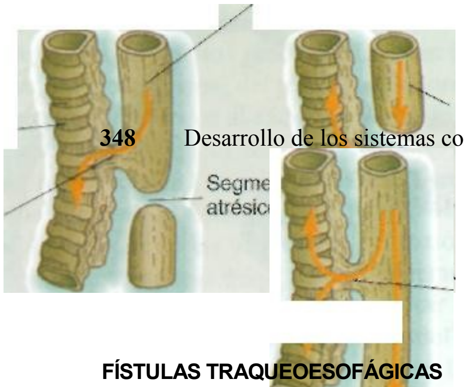

Bronquiolo respiratorio
Bronquio
(f^Lp^df*-.
Yema bronquiolar
Mesénquim
Capilar
Saco
Bronquiolo terminal
Epitelio cuboide ciliado
5¿$
B
Bronquiolo terminal
C

Figura 14-25 Etapas de la hlstogénesis pulmonar. A. Fase seudoglandular (hasta las **17 semanas),** B. fase canallcular (de las 17 hasta las **26 semanas),** C. fase sacular terminal (de las 26 **semanas** al nacimiento).

Epitelio



CORRELACIÓN CLÍNICA 14-4

Malformaciones del sistema respiratorio

FÍSTULAS TRAQUEOESOFÁGICAS

El grupo más frecuente de malformaciones del tracto respiratorio se relaciona con la división anormal de la yema traqueal y el esófago al comienzo del desarrollo del sistema respiratorio. Existen muchas variedades anatómicas de las fístulas traqueoesofágicas (figura 14-26), pero prácticamente todas comprenden la estenosis o atresia de un segmento de la tráquea o del esófago y una conexión anómala entre ellos. Se manifiestan al poco tiempo del nacimiento porque el bebé se atraganta o regurgita la leche cuando lo alimentan.

ATRESIA TRAQUEAL O PULMONAR

Estas raras malformaciones son incompatibles con la vida. Es probable que su causa fundamental sea un defecto en la interacción epitelio-mesénquima de las cuales depende la formación del sistema respiratorio.

MALFORMACIONES MACROSCÓPICAS DE LOS PULMONES

Debido a su complejidad estructural, los pulmones están sujetos a numerosas variaciones o malformaciones estructurales (por ejemplo, formación anómala de los lóbulos). Por lo general son asintomáticas pero pueden ser foco de infecciones respiratorias crónicas. Es importante que el cirujano pulmonar reconozca la posibilidad de que haya una anomalía de este tipo.

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA (ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA PULMONAR)

El síndrome de dificultad respiratoria suele manifestarse en los bebés prematuros y se caracteriza por una respiración dificultosa. En los bebés que mueren por esta afección los pulmones están poco inflados, y los alvéolos están parcialmente llenos de un fluido proteico que forma una membrana sobre las superficies respiratorias (figura 14-27), lo que es debido a la insuficiencia en la formación del surfactante por las células alveolares llamadas neumocitos de tipo II.

QUISTES CONGÉNITOS DEL PULMÓN

En el pulmón o en otras partes del tracto respiratorio pueden formarse estructuras quísticas anómalas, que van desde quistes únicos de gran tamaño hasta numerosos quistes pequeños diseminados por todo el parénquima del pulmón. Pueden asociarse con riñones poliquísticos. Si los quistes son numerosos, pueden causar alteraciones respiratorias.

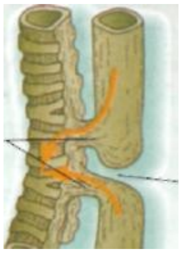


Figura 14-26 Variedades de fístulas traqueoesofágicas. A. Fístula por encima del segmento esofágico atresico, B. fístula por debajo del segmento esofágico atresico, C. fístulas por encima y por debajo del segmento esofágico atresico, D. fístula entre el esófago y la tráquea, ambos permeables.

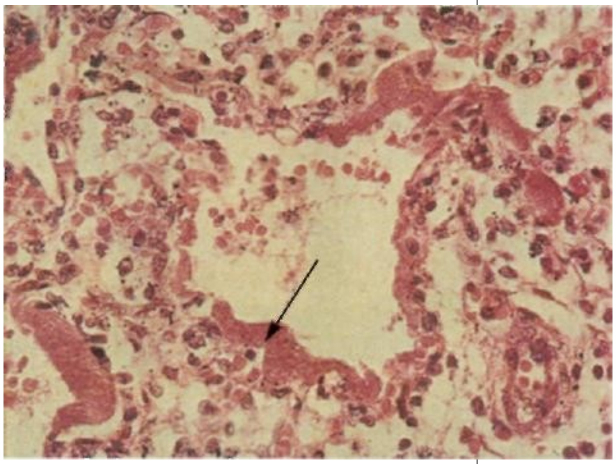


Figura 14-27 Microfotografía del pulmón de un neonato que murió a consecuencia de una enfermedad de la membrana hialina. La flecha indica las "membranas" que interfieren con el intercambio gaseoso (lámina # 427 de la Arey-DaPeña Pediatric Pathology Photographic Collection, Human Developmental Anatomy Center, National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC).

La actividad de muchas moléculas contribuye a la morfogénesis del pulmón, pero todavía no se ha establecido una jerarquía verdaderamente coherente en el control molecular. Varios factores de crecimiento, entre los cuales **se** cuenta el **factor 10 de crecimiento de los fibroblastos (FCF-10)** producido por el mesénquima local (mesodermo esplácnico), estarían implicados en la estimulación del crecimiento inicial de las yemas endodérmicas del pulmón en desarrollo. Las puntas de las yemas epiteliales producen ***sonic hedgehog,*** que parece inducir la expresión de la **proteína 4 morfogenética ósea (BMP-4)** y reprimir al FGF-10 en el mesénquima circundante. En su área más distal, la lámina basal que rodea al epitelio pulmonar es porosa, lo que permite el contacto directo entre las prolongaciones de las células epiteliales y mesenquimatosas. El protoncogén N-myc también está implicado en la ramificación porque si se inhibe su expresión, aquella no se produce. La actividad de este protoncogén se inhibe con altas concentraciones de factor beta 1 de transformación del crecimiento, y la elevación de este factor a lo largo de las paredes de los bronquios ya formados puede explicar, en parte, la ausencia de ramificación en estas áreas. La presencia concomitante del proteoglicano asociado con las células epiteliales -el **sindecán-** es importante para mantener la estabilidad de las láminas básales epiteliales a lo largo de los conductos; se encuentra a lo largo de los conductos ya formados interactuando con la proteina de la matriz extracelular, **tenascina,** pero no en áreas donde está teniendo lugar la ramificación como en las regiones saculares terminales de la vía aérea en desarrollo.

Al igual que con la morfogénesis de la ramificación, la formación y el mantenimiento de los conductos tapizados de epitelio comprende un conjunto especial de componentes moleculares. El Hoxb-5 se expresa al comienzo del desarrollo en los bronquiolos más pequeños (por ejemplo, los terminales) pero no en los componentes del pulmón que participarán en el intercambio gaseoso efectivo **(es** decir, bronquiolos, conductos alveolares, alvéolos). La proteína **epimorfina** es importante en la formación posterior de los tubos epiteliales; se localiza en el mesénquima y al parecer emite una señal que permite que las células epiteliales suprayacentes establezcan una polaridad apropiada u ordenamientos celulares. En el pulmón embrionario si se bloquea la epimorfina con anticuerpos específicos los conductos epiteliales en desarrollo se desorganizan y no forman luces.

Etapas del desarrollo pulmonar

Etapa embrionaria (semanas 4 a 7)

La etapa embrionaria abarca desde la formación inicial del divertículo respiratorio hasta la de los principales segmentos broncopulmonares. Durante este período, los pulmones en desarrollo crecen hacia el interior de las **cavidades pleurales** bilaterales y comienzan a llenarlas; éstas representan los principales componentes de la cavidad torácica del cuerpo por encima del pericardio (figura 14-24).

Etapa seudoglandular (semanas 8 a 16)

La etapa seudoglandular es el período de mayor formación y crecimiento del sistema de conductos en el interior de los segmentos broncopulmonares antes de que sus porciones terminales den lugar a los componentes respiratorios. La estructura histológica del pulmón recuerda la de una glándula (figura 14-25), de ahí el nombre de esta etapa. Durante este período comienza la formación del sistema arterial pulmonar. Los vasos en su crecimiento corren paralelos a los principales conductos en desarrollo.

Etapa canalicular (semanas 17 a 26)

La etapa canalicular se caracteriza por la formación de los **bronquiolos respiratorios** como resultado de la gemación de los componentes terminales del sistema de bronquiolos que se formaron durante la etapa seudoglandular. El otro hecho importante que se presenta durante esta etapa es el notable crecimiento de los vasos sanguíneos hacia el interior de los pulmones en desarrollo y la estrecha asociación de los capilares con las paredes de los bronquiolos respiratorios (fgura 14-25). En ocasiones un feto que nace hacia el final de este período puede sobrevivir con cuidados intensivos, pero la inmadurez pulmonar es la principal razón de la falta de viabilidad.

Etapa terminal de saculación (semana 26 hasta el nacimiento)

Durante la etapa final de saculación, los sacos aéreos terminales (alvéolos) procedentes de los bronquiolos respiratorios que se formaron mayoritariamenté durante la etapa canalicular. El revestimiento epitelial de los alvéolos se diferencia en dos tipos de células: las **células alveolares de tipo I (neumocitos),** a través de las cuales tiene lugar el intercambio gaseoso después del nacimiento, y las células **epiteliales secretorias de tipo II.** Éstas últimas forman el **surfactante pulmonar,** material que se extiende sobre la superficie de los alvéolos para reducir la tensión superficial y facilitar la expansión de los alvéolos durante la respiración. La investigación con marcadores específicos de las células epiteliales ha demostrado que las células de tipo II son las primeras que se forman en el revestimiento epitelial. Después de la proliferación, algunos de estos neumocitos de tipo II se aplanan, pierden sus funciones secretorias características y experimentan diferenciación terminal en neumocitos tipo I. Otras células de este último tipo pueden diferenciarse directamente a partir de una reserva de células epiteliales precursoras que existe en el revestimiento alveolar primitivo. Con el aumento en la producción de surfactante pulmonar, el feto tiene una posibilidad mayor de supervivencia si nace prema-

Continúa en la pág. 352

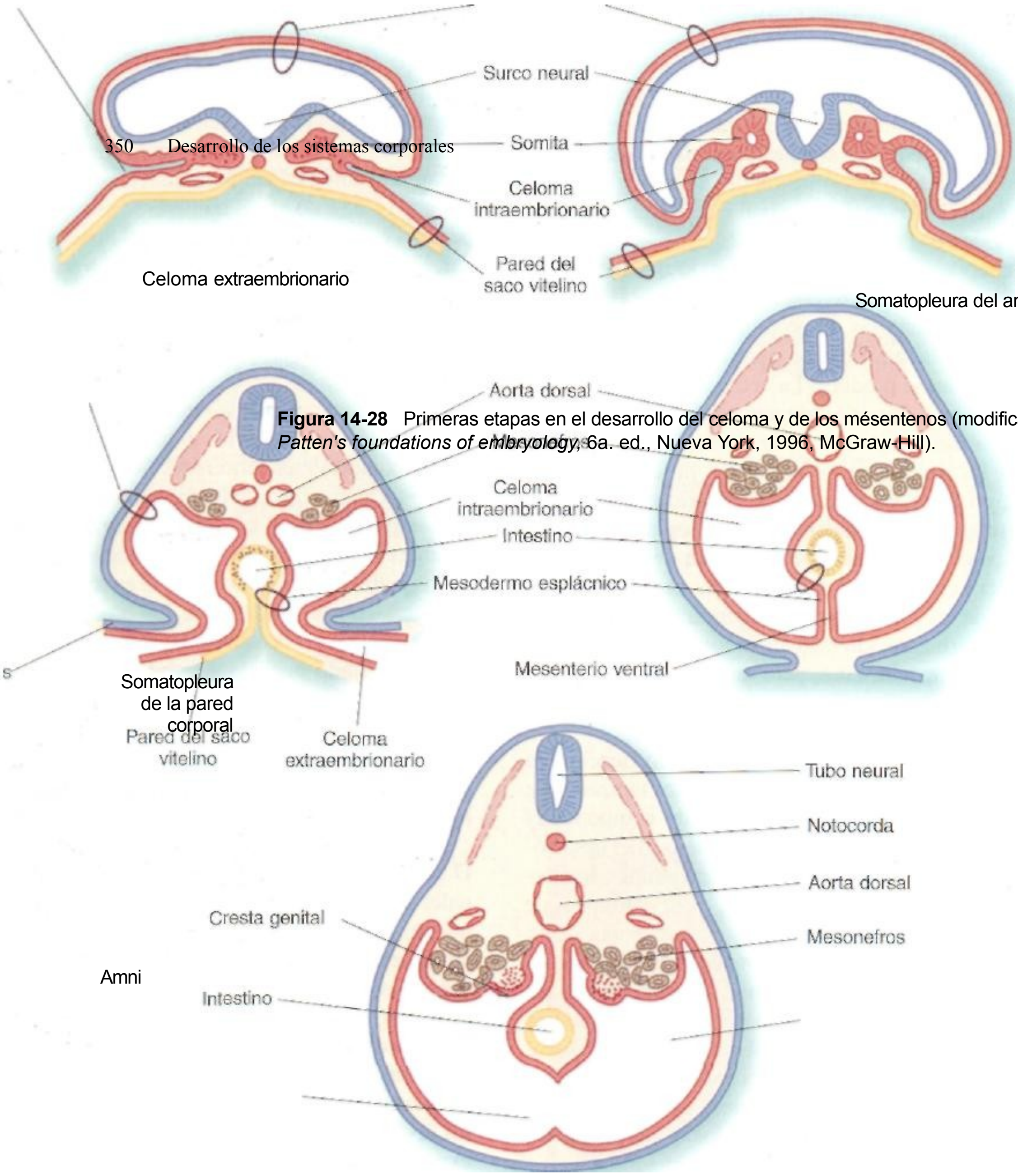

Surco neural
Somita
Celoma intraembrionario
Pared del saco vitelino
Celoma extraembrionario
Somatopleura del amnios
Aorta dorsal
Mesonefros
Celoma intraembrionario
Intestino
Mesodermo esplácnico
Mesenterio ventral
s
Somatopleura de la pared corporal
Pared del saco vitelino
Celoma extraembrionario
Tubo neural
Notocorda
Aorta dorsal
Mesonefros
Cresta genital
Amni
Intestino
Celom
Comunicación entre los celomas derecho e izquierdo

Figura 14-28 Primeras etapas en el desarrollo del celoma y de los mésentenos (modificado de Carlson B: *Patten's foundations of embryology,* 6a. ed., Nueva York, 1996, McGraw-Hill).

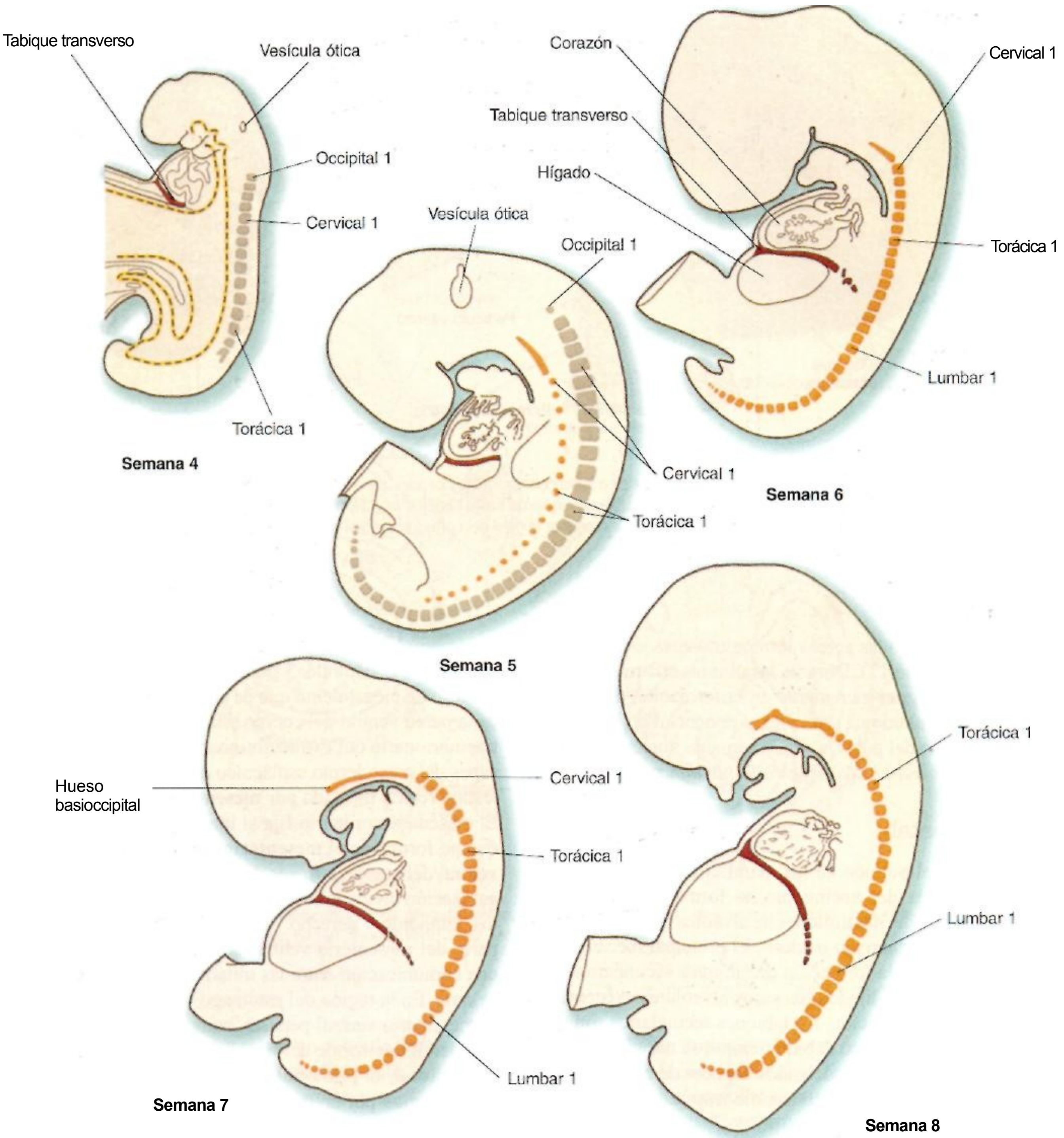

Tabique transverso
Vesícula ótica
Occipital 1
Cervical 1
Torácica 1
Semana 4
Corazón
Tabique transverso
Hígado
Vesícula ótica
Occipital 1
Cervical 1
Torácica 1
Semana 5
Cervical 1
Torácica 1
Lumbar 1
Semana 6
Hueso basioccipital
Cervical 1
Torácica 1
Lumbar 1
Semana 7
Torácica 1
Lumbar 1
Semana 8

Figura 14-29 Cambios en la posición del tabique transverso *[rojo)* durante el período embrionario. Las estructuras grises repetidas son los somitas. Las estructuras naranja que se repiten son elementos del esqueleto axial.

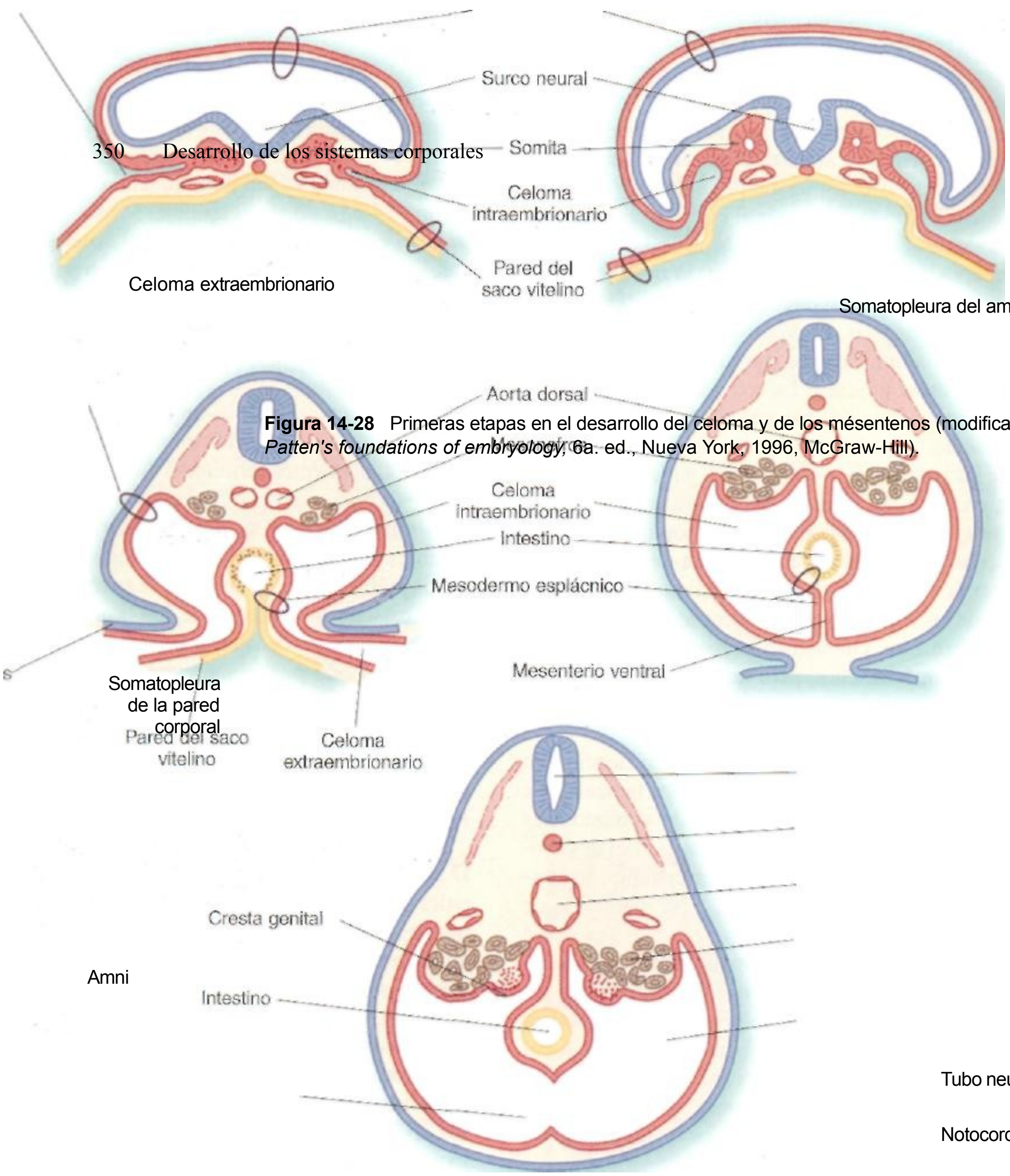

Surco neural
Somita
Celoma intraembrionario
Pared del saco vitelino
Celoma extraembrionario
Somatopleura del amnios
Aorta dorsal
Mesonefros
Celoma intraembrionario
Intestino
Mesodermo esplácnico
Mesenterio ventral
s
Somatopleura de la pared corporal
Pared del saco vitelino
Celoma extraembrionario
Cresta genital
Amni
Intestino
Tubo neural
Notocorda
Aorta dorsal
Mesonefros
Celoma
Comunicación entre los celomas derecho e izquierdo

Figura 14-28 Primeras etapas en el desarrollo del celoma y de los mésentenos (modificado de Carlson B: *Patten's foundations of embryology*, 6a. ed., Nueva York, 1996, McGraw-Hill).

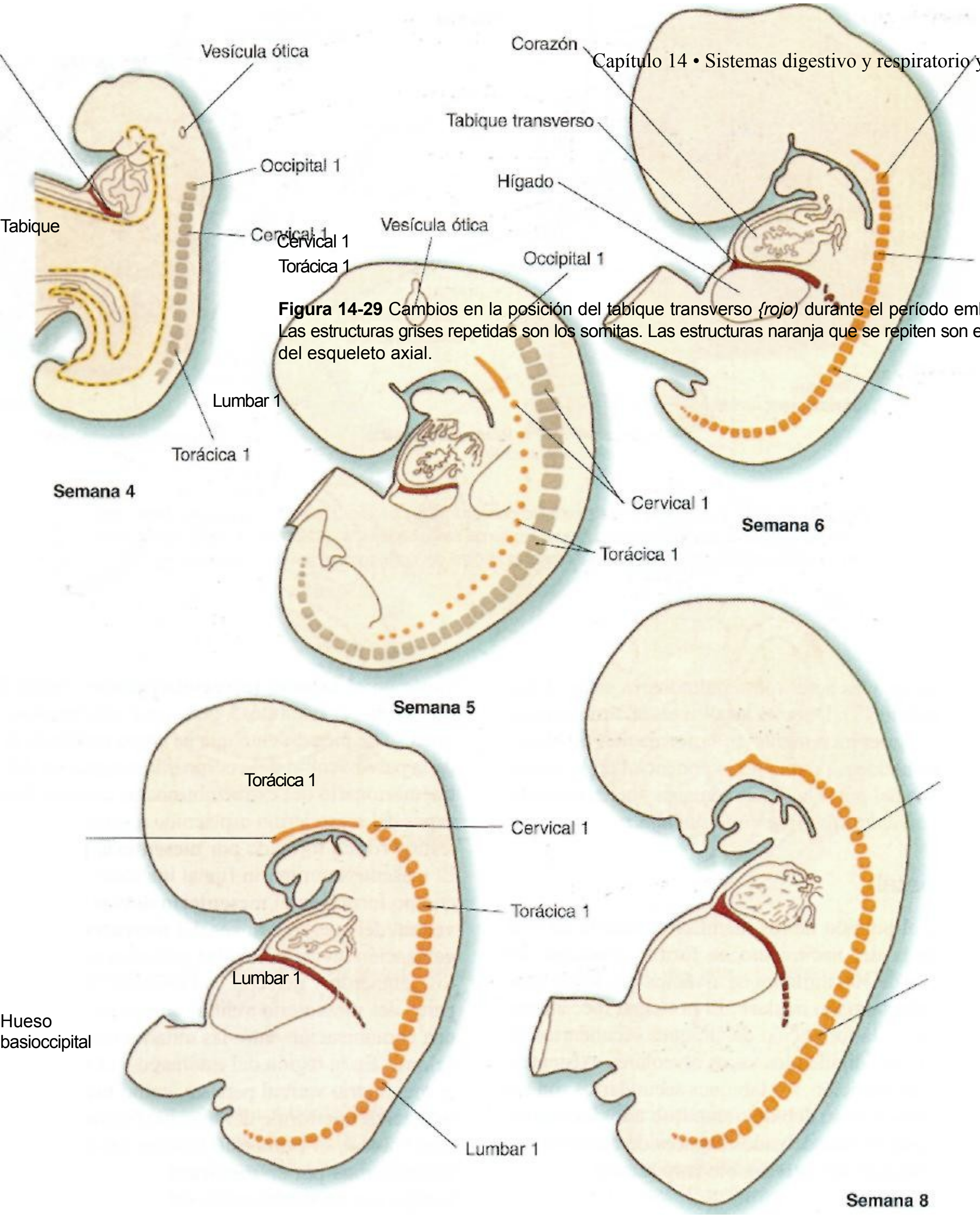

Vesícula ótica
Corazón
Tabique transverso
Occipital 1
Hígado
Tabique
Cervical 1
Vesícula ótica
Cervical 1
Torácica 1
Occipital 1
Lumbar 1
Torácica 1
Semana 4
Cervical 1
Torácica 1
Semana 6
Semana 5
Torácica 1
Cervical 1
Torácica 1
Lumbar 1
Hueso basioccipital
Lumbar 1
Semana 8

Figura 14-29 Cambios en la posición del tabique transverso *{rojo)* durante el período embrionario. Las estructuras grises repetidas son los somitas. Las estructuras naranja que se repiten son elementos del esqueleto axial.

Semana

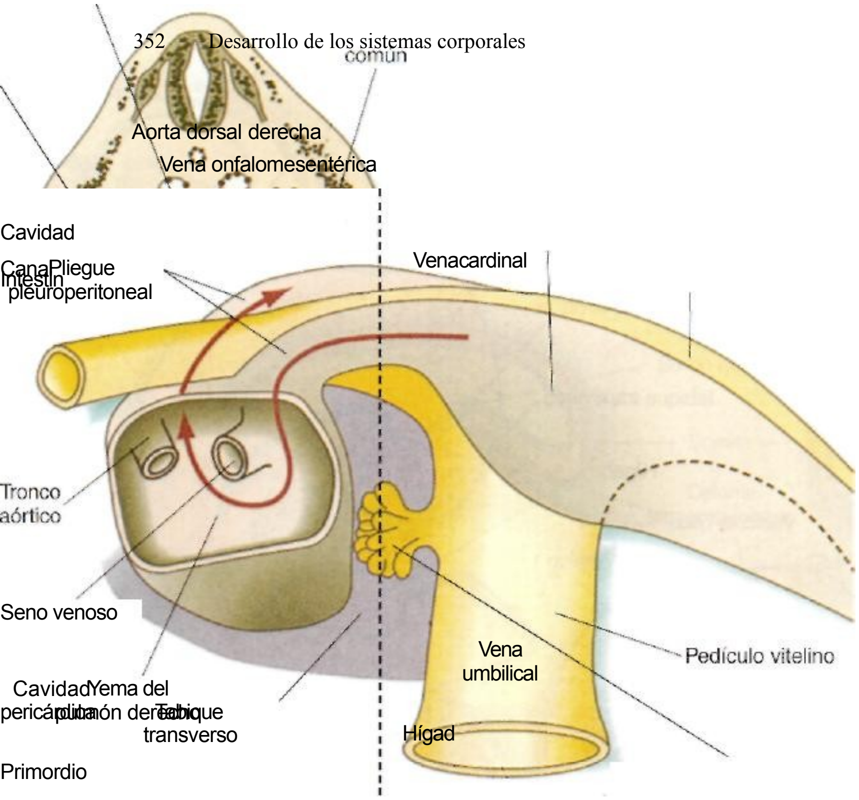


Figura 14-30 Relaciones entre la cavidad pericárdica, los canales pleurales y la cavidad peritoneal. La flecha roja pasa desde la cavidad pleural izquierda hasta la derecha y después al canal pleural derecho. La línea punteada a la izquierda representa el nivel del corte transversal de la derecha.

turo. En el feto las vías aéreas intrapulmonares están llenas de líquido (capítulo 17). Durante las últimas cuatro semanas del embarazo el gran incremento en la formación de alvéolos da como resultado un aumento exponencial en la superficie respiratoria del pulmón. Estas semanas suelen denominarse *período alveolar del desarrollo pulmonar.*

Etapa posnatal

Al nacimiento el pulmón de los mamíferos todavía no está maduro. Después del nacimiento se forma alrededor del 90% de los cerca de 300 millones de alvéolos que se encuentran en el pulmón humano maduro. El principal mecanismo de este aumento es la formación de tabiques secundarios de tejido conectivo que dividen los sacos alveolares existentes. Cuando hacen su aparición, los tabiques secundarios son relativamente gruesos. A su debido tiempo, se transforman en los tabiques maduros más delgados capaces de ejercer completamente la función del intercambio respiratorio.

CAVIDADES CORPORALES

Formación de la cavidad celómica única y el mesenterio

Conforme el mesodermo lateral del embrión primitivo se divide y luego se pliega hacia los lados, el espacio que queda entre las capas somática y esplácnica del mesodermo se convierte en el **celoma intraembrionario** común (figura 14-28), *véase* el capítulo 5 para más información. El mismo proceso de plegamiento que da como resultado la formación de la pared ventral del cuerpo y la separación del celoma intraembrionario del extraembrionario también lleva a las dos capas del mesodermo esplácnico a situarse alrededor del intestino recién formado por **mesenterio primario** o **común.** El mesenterio primario fija al intestino a la pared dorsal del cuerpo formando el **mesenterio dorsal** y lo ancla a la pared ventral del cuerpo a través del **mesenterio ventral.** Esta organización divide la cavidad celómica en dos compartimientos, izquierdo y derecho. No obstante, muy pronto la mayor parte del mesenterio ventral se rompe y, al hacerlo, causa una comunicación entre las mitades derecha e izquierda del celoma. En la región del estómago y el hígado en desarrollo el mesenterio ventral persiste, como **mesogastrio ventral** y ligamento falciforme del hígado (figura 14-3). En dirección más craneal, el primordio tubular del corazón es fijado de forma similar por un **mesocardio dorsal** y durante un breve tiempo por **un mesocardio ventral** que pronto se rompe.

Formación del tabique transverso *(septum transversum)* y los canales pleurales

Uno de los elementos más importantes en la división del celoma común en los componentes torácico y abdominal es el **tabique transverso *(septum*** *transversum).* Crece a partir de

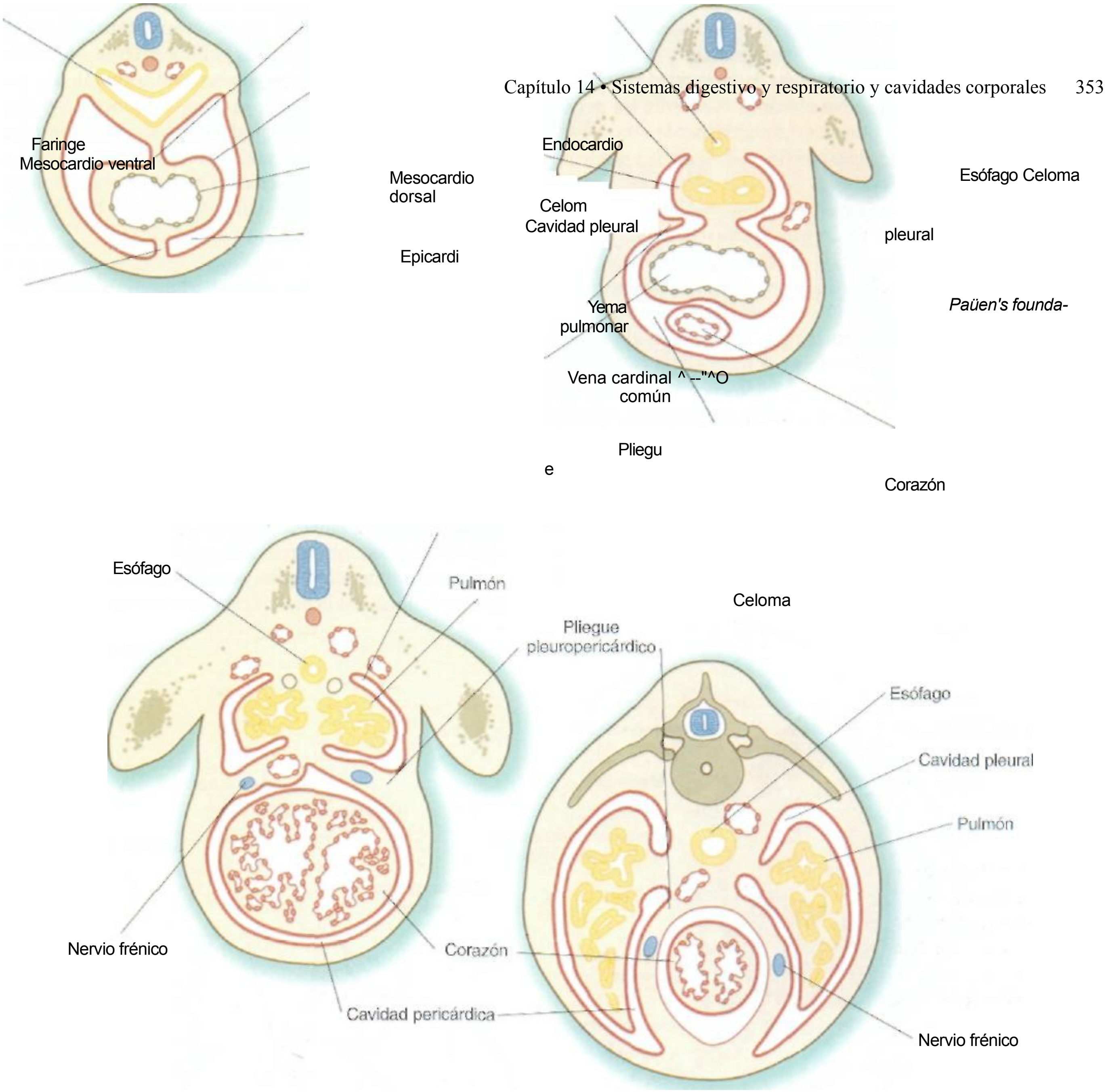

Faringe
Mesocardio ventral
Mesocardio dorsal
Epicardi
Endocardio
Celom
Cavidad pleural
Yema pulmonar
Vena cardinal ^--"^O común
Pliegu
e
Esófago Celoma
pleural
Paüen's founda-
Corazón
Esófago
Pulmón
Pliegue pleuropericárdico
Celoma
Esófago
Cavidad pleural
Pulmón
Nervio frénico
Corazón
Cavidad pericárdica
Nervio frénico

Figura 14-31 Desarrollo de los pliegues pleuropericárdicos (modificado de Carlson *tionsofembryology,* 6a. ed., Nueva York, 1996, McGraw-Hill).

la pared ventral del cuerpo como un reborde semicircular que separa el corazón del hígado en desarrollo (figura 14-29). Durante el comienzo de su desarrollo, una gran porción del hígado está incluida en el tabique transverso. Al final de su desarrollo, este tabique será un componente importante del diafragma (pág. 354).

El tabique transverso en crecimiento sirve como separación parcial entre las porciones pericárdica y peritoneal del celoma. En el momento en que el borde libre en crecimiento del tabique alcanza el suelo del intestino anterior, prácticamente ha dividido el celoma común en dos, sin embargo ambas partes están conectadas por los **canales pleurales** o **pericardioperitoneales.** Se trata de dos cortos canales localizados a cada lado del intestino anterior (figura 14-30), que representan los espacios dentro de los cuales se desarrollarán los pulmones. Conforme los pulmones aumentan de tamaño estas estructuras se agrandan y acaban por convertirse en las cavidades pleurales.

Los canales pleurales están delimitados en parte por dos pares de pliegues de tejido: los pliegues pleuropericárdicos y los pleuroperitoneales. Los **pliegues pleuropericárdicos** (figura 14-24) son crestas de tejido asociadas con las venas cardinales comunes, que abultan hacia la pared dorsolateral del celoma a medida que se incurvan hacia la linca media de la porción torácica del celoma para entrar en el seno venoso del corazón (figura 14-31). En un comienzo, los pliegues pleuropericárdicos no son grandes y sólo ocasionan un estrechamiento en la unión de la cavidad pericárdica y los canales pleurales. No obstante, conforme los pulmones se expanden, los pliegues forman rebordes prominentes que se fusionan en la línea media, dando lugar a la capa fibrosa (parietal) del pericardio.

En el espesor de los pliegues pleuropericárdicos se encuentra el par de **nervios** frénicos. Surgen de la unión de las ramas de las raíces cervicales 3, 4 y 5 e inervan las fibras musculares del diafragma. Con los cambios de posición de varios componentes del cuerpo durante el crecimiento, el diafragma termina por descender hasta el nivel de las vértebras torácicas inferiores. A medida que lo hace, se lleva a los nervios frénicos con él. Incluso en los adultos el trayecto de los nervios frénicos a través del pericardio fibroso recuerda su asociación inicial con los pliegues pleuropericárdicos.

En los extremos caudales de los canales pleurales, otro par de pliegues, los **pleuroperitoneales,** se vuelven prominentes conforme los pulmones en su expansión empujan hacia el mesodermo de la pared corporal. Los pliegues pleuroperitoneales ocupan progresivamente porciones cada vez mayores del canal pleural hasta que se fusionan con el tabique transverso y el mesenterio del esófago, con lo que se produce la obliteración efectiva del canal pleural (figura 14-32). Así se eliminan todas las conexiones existentes entre la cavidad abdominal y la torácica.

Formación del diafragma

El diafragma, que separa la cavidad torácica de la abdominal en el adulto, es una estructura compleja y derivada de varias estructuras embrionarias (figura 14-32). El gran componente ventral del diafragma procede del tabique transverso, que se fusiona con la parte ventral del mesenterio esofágico.

Continúa en la pág. 358

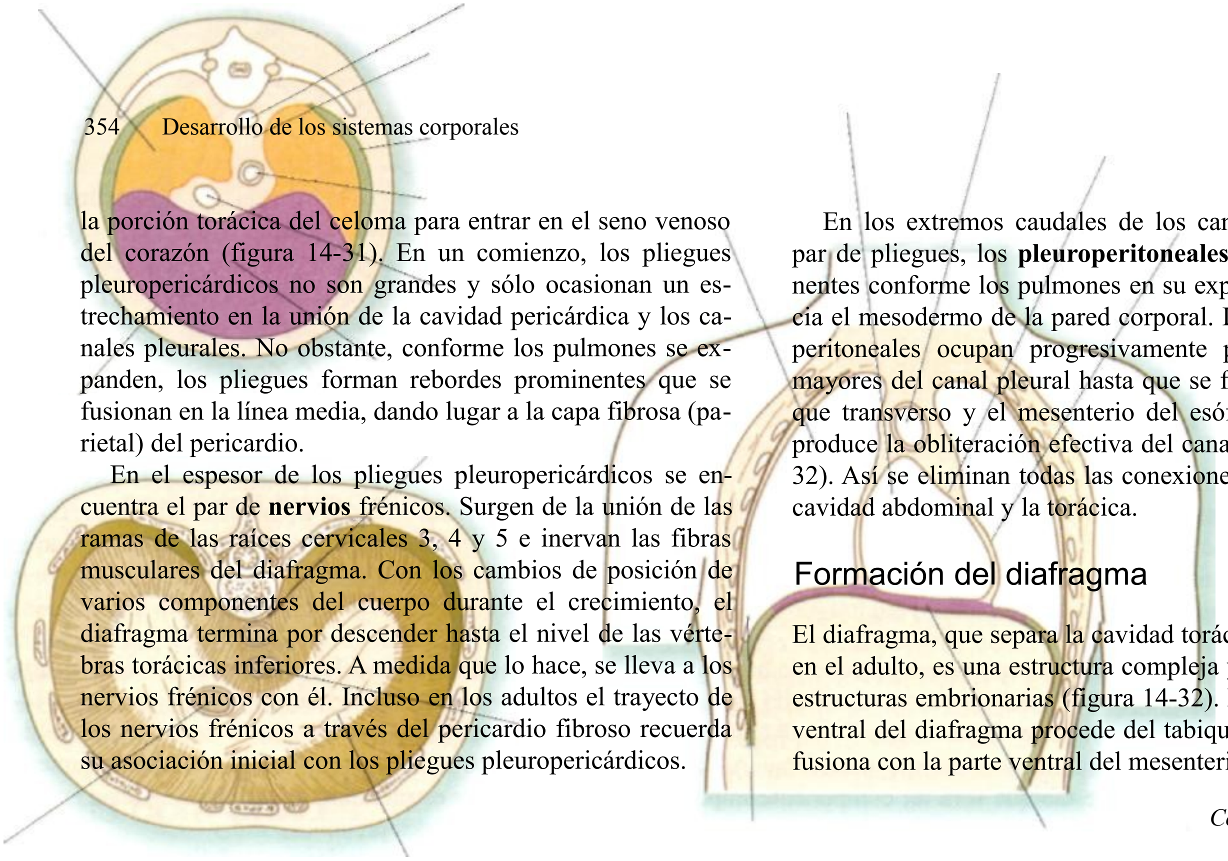

Aorta descendente
Seno costofrénico de la cavidad pleural
Pliegue pleuroperitoneal
Revestimiento mesotelial del celoma
Mesenteri
Arco aórtico
B
Vena cava inferior
Cavidad
Crecimiento secundario de la pared corporal
Pericardio
Esófago
Cavidad pleural derecha
Pleur
Vena cava inferior
Tabique transverso
Hiato
Esófago
Tendón central
Diafragm

Figura 14-32 Etapas en la formación del diafragma. A. Componentes constitutivos del diafragma embrionario, B. diafragma adulto visto desde la cara torácica, C. corte frontal en el cual pueden apreciarse las relaciones del diafragma con las cavidades pleurales y pericárdica.

CORRELACIÓN CLÍNICA 14-5

Malformaciones de las cavidades corporales, el diafragma y la pared corporal

DEFECTOS DE LA PARED VENTRAL DEL CUERPO, *ECTOPIA CORDIS,* GASTROSQUISIS Y ONFALOCELE

En ocasiones los lados opuestos de la pared del cuerpo no se fusionan conforme el embrión adopta la forma cilindrica al final del primer mes. Varios mecanismos anómalos como la hipoplasia tisular pueden explicar estos defectos. Un defecto menor desde el punto de vista cuantitativo en el cierre de la pared del tórax se manifiesta como la **ausencia de fusión esternal** (figura 14-33). Si el crecimiento de los dos lados de la pared del tórax es muy defectuoso, es probable que el corazón se forme fuera de la cavidad torácica, lo que da lugar a la ***ectopia cordis (exocardia)*** (figura 14-34).

Los defectos de cierre de la pared abdominal pueden conducir a malformaciones macroscópicas similares. En muchos casos de onfalocele (figura 14-12) se hacen evidentes la

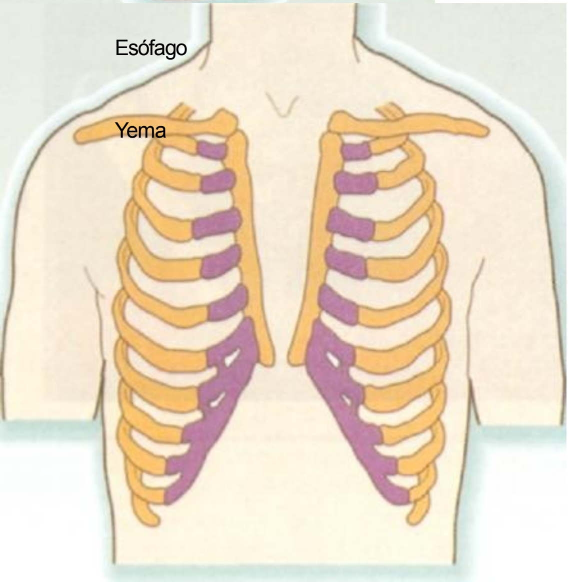
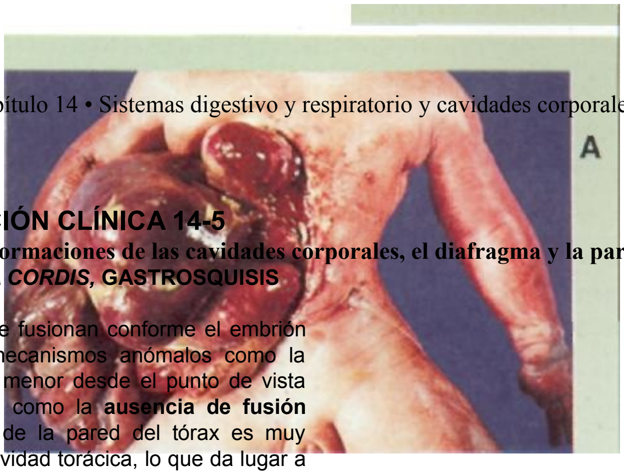

Esófago
Yema

Figura 14-33 Falta de fusión del par de componentes del esternón embrionario.



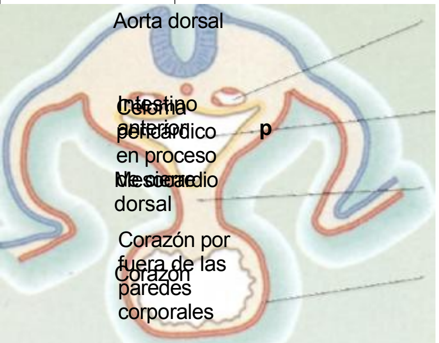

Aorta dorsal
Pared corporal
Intestino anterior
Celoma pericárdico en proceso
Mesocardio
Mesenterio dorsal
p
Corazón por fuera de las paredes corporales
Corazón

Figura 14-34 *Ectopia cordis.* A. feto con un gran defecto de la pared abdominal en la cual se combinan la gastrosquisis y la *ectopia cordis,* B y C. cortes transversales en los que se ilustra la incapacidad de los lados de la pared corporal en su plegamiento para abarcar al corazón en desarrollo, lo cual da lugar a la *ectopia cordis* (cortesía de M. Barr, Ann Arbor, Michigan).

Continúa

CORRELACIÓN CLÍNICA 14-5

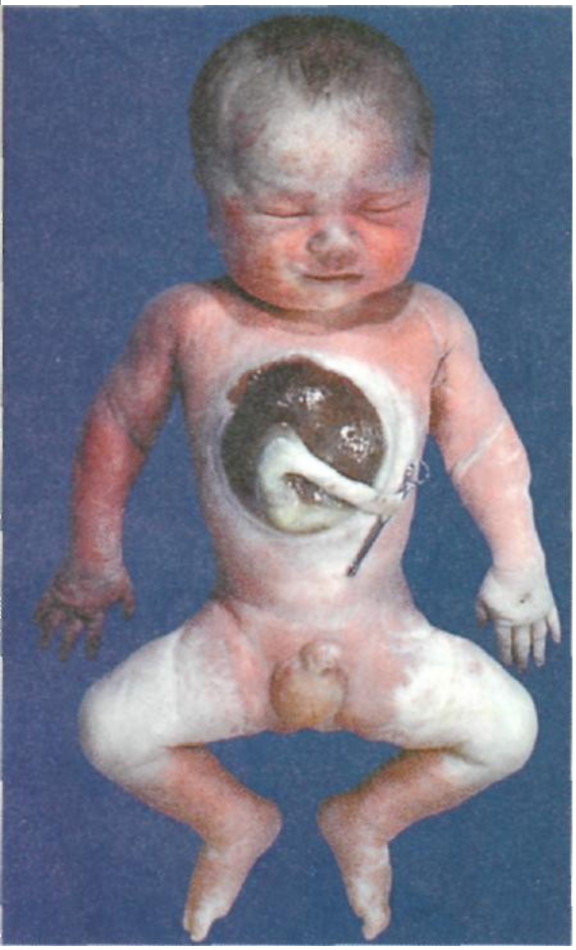
Malformaciones de las cavidades corporales, el diafragma y la pared corporal *(continuación)*

hipoplasia de la pared abdominal misma o de deficiencias en la musculatura abdominal. Los casos más graves comprenden la hernia del contenido abdominal a través de una fisura situada entre el ombligo y el esternón (gastrosquísis), como se ve en la figura 14-35. En situación caudal al ombligo puede encontrarse la extrofia vesical, un defecto de cierre asociado con la vejiga (figura 15-19).

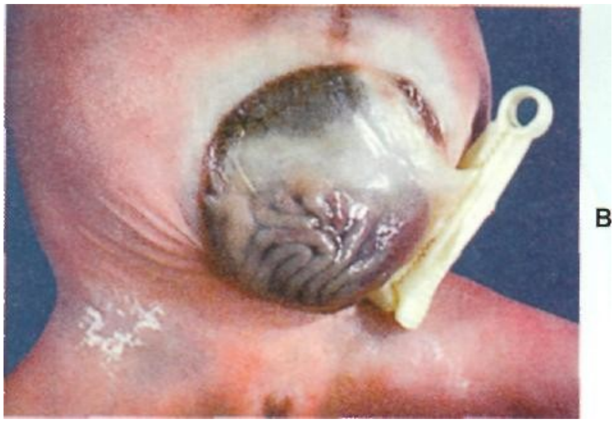
HERNIAS DIAFRAGMÁTICAS

La fusión incompleta o la hipoplasia de uno de los componentes del diafragma puede llevar a la existencia de una comunicación entre las cavidades abdominal y torácica. Si el defecto es de tamaño suficiente, varias estructuras de la cavidad abdominal (por lo general parte del estómago o los intestinos) pueden herniarse hacia la cavidad torácica o, con menor fre-

Figura 14-35 Defectos de cierre de las paredes abdominales ventral craneal (A) y caudal (B) al ombligo (cortesía de M. Barr, Ann Arbor,



Michigan).



CORRELACIÓN CLÍNICA 14-5

Malformaciones de las cavidades corporales, el diafragma y la pared corporal *(continuación)*

cuencia, las estructuras torácicas pueden penetrar en la cavidad abdominal. Los casos de hernia menor pueden causar síntomas digestivos. En el caso de los defectos grandes, la hernia masiva de los intestinos puede presionar contra el corazón o los pulmones y entorpecer su función. En la figura 14-36 se muestran algunos de los lugares frecuentes de defectos diafragmáticos.

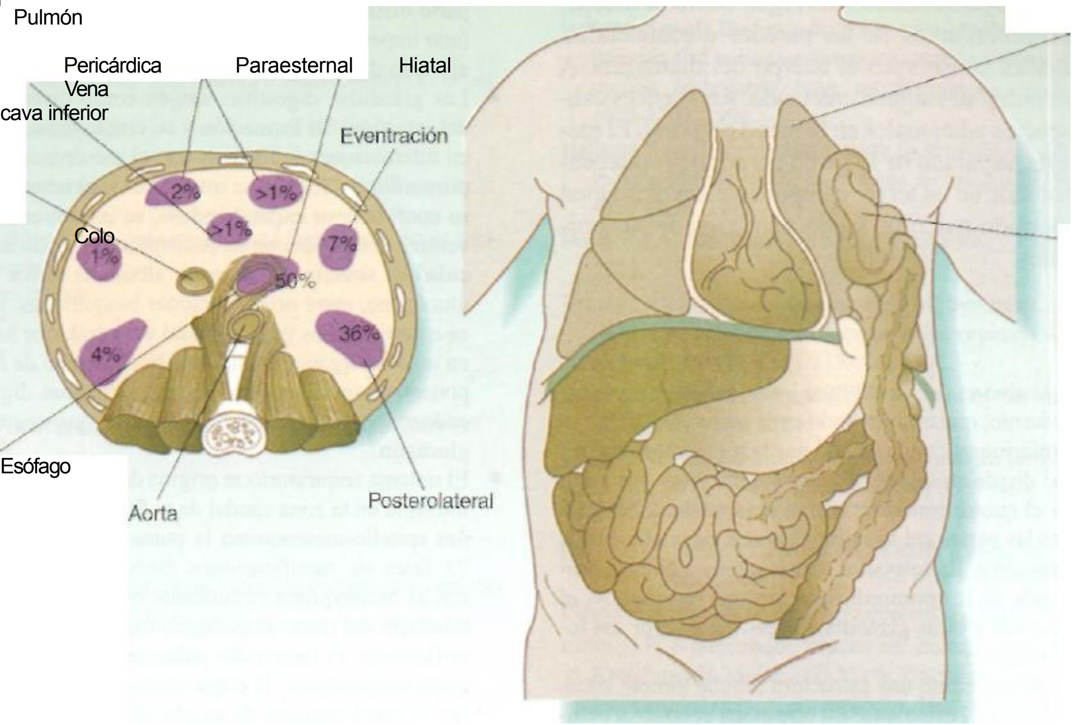

B
Pulmón
Pericárdica
Paraesternal
Hiatal
Vena
cava inferior
Eventración
2%
>1%
>1%
Colo
1%
7%
50%
36%
4%
Esófago
Aorta
Posterolateral

Figura 14-36 A. Localizaciones más frecuentes de las hernias diafragmáticas. Se indican los porcentajes de incidencia, B. hernia diafragmatica en la cual los intestinos han entrado a la cavidad pleural izquierda y están comprimiendo el pulmón.

CASO CLÍNICO

Una niña de 14 años había sufrido molestias caracterizadas por dolor abdominal alto de varios años de evolución que se repetían a intervalos más o menos regulares de cerca de un mes. Después de pasar por varios profesionales e instituciones sin encontrar alivio, la derivaron a un psiquiatra, que tampoco pudo resolver el caso. Por fin, un médico experto sospechó que sus síntomas podrían estar causados por una anomalía congénita. Otras pruebas diagnósticas y una intervención quirúrgica probaron que su sospecha era correcta.

¿Cuál fue el diagnóstico?

Los pliegues pleuroperitoneales convergen sobre el mesenterio esofágico procedentes de las paredes dorsolaterales. Estos componentes constituyen el cuerpo del diafragma. A medida que los pulmones siguen creciendo, sus vértices caudales abren espacios adicionales en la pared corporal. El me-sénquima de ésta, separado de la pared corporal propiamente dicha, se convierte en un tercer componente del diafragma al formar un delgado anillo de tejido a lo largo de sus bordes dorsolaterales.

RESUMEN

- El sistema digestivo se deriva del tubo intestinal primitivo tapizado de endodermo, que está limitado en la parte craneal por la membrana orofaríngea y en la caudal por la membrana cloacal. El intestino se divide en segmentos anterior, medio y posterior, el segundo es el que se comunica con el saco vitelino. El desarrollo de todas las partes del intestino depende de interacciones epitelio-mesénquima. En respuesta a estas interacciones se produce la gemación de los primordios del sistema respiratorio, el hígado, el páncreas y otras glándulas digestivas a partir del tubo intestinal primitivo.
- El esófago se forma como una estructura tubular simple situada entre la faringe y el estómago. En otra etapa el epitelio ocluye la luz del esófago, que más tarde se recanaliza. El estómago en desarrollo está suspendido de un mesogastrio dorsal y ventral. Mediante dos tipos de rotación el estómago alcanza su posición adulta. Las malformaciones más comunes del estómago son la estenosis pilórica, que entorpece el vaciamiento gástrico, y la mucosa gástrica ectópica, que puede producir úlceras en localizaciones inesperadas.
- A medida que van creciendo, los intestinos forman un asa similar a una horquilla para el pelo, que se hernia en el pedículo vitelino. El continuo crecimiento del intestino hace que las asas del intestino delgado se acumulen en el pedículo umbilical. Mientras que los intestinos regresan hacia la cavidad abdominal rotan entorno a la arteria mesentérica superior. El resultado es la posición característica del colon alrededor del intestino delgado en la cavidad abdominal. Durante estos cambios de posición, partes del mesenterio dorsal se fusionan con el revestimiento peritoneal de la pared dorsal del cuerpo. En la parte posterior del intestino el tabique urorrectal divide la cloaca en el recto y el seno urogenital.

Durante su diferenciación, el revestimiento del tracto intestinal pasa por fases de: 1) proliferación epitelial, 2) diferenciación celular y 3) maduración bioquímica y funcional. A semejanza del esófago, el intestino delgado pasa por un período de oclusión de la luz causada por el epitelio. En etapas posteriores, las criptas intestinales situadas en la base de las vellosidades contienen células progenitoras epiteliales, que abastecen toda la superficie del epitelio intestinal formando varias células epiteliales. El tracto intestinal está sujeto a varias malformaciones, entre las que se cuentan estenosis local, atresia, duplicaciones, divertículos y malrotación. La reabsorción incompleta del conducto vitelino puede dar lugar al divertículo de Meckel, o a ligamentos, quistes o fístulas del conducto vitelino. El onfalocele se debe a la imposibilidad de los intestinos para regresar a la cavidad abdominal desde el pedículo umbilical. El megacolon agangliónico se debe a que las neuronas parasimpáticas no colonizan la parte distal del colon. Cuando la membrana anal no se rompe (ano imperforado), puede haber fístulas asociadas que conectan el tracto digestivo con varias regiones del tracto urogenital. Las glándulas digestivas surgen como divertículos epiteliales del intestino. Su formación y su crecimiento posterior se basan en interacciones inductivas con el mesénquima subyacente. El primordio del hígado se introduce en el tabique transverso, pero conforme va expandiéndose, se introduce en el mesenterio ventral. A medida que se desarrolla, el hígado adquiere la capacidad de sintetizar y segregar albúmina sérica y de almacenar glucógeno, entre otras funciones bioquímicas. El páncreas crece a partir de dos yemas, dorsal y ventral, que luego se fusionan en un solo órgano. En su interior el epitelio da lugar a los componentes exocrinos -que segregan enzimas digestivas- y a los endocrinos -islotes de Langerhans- que segregan insulina y glucagón.

El sistema respiratorio se origina de una evaginación ventral del intestino en la zona caudal de la faringe. A través de interacciones epitelio-mesénquima la punta del divertículo experimenta 23 fases de ramificaciones dicotómicas. Otras interacciones con el mesénquima circundante regulan y controlan las partes tubulares del tracto respiratorio mediante la inhibición de la ramificación. El desarrollo pulmonar pasa por varias etapas: 1) etapa embrionaria, 2) etapa seudoglandular, 3) etapa canalicu-lar, 4) etapa terminal de saculación y 5) la etapa posnatal. Entre las malformaciones importantes del tracto respiratorio se incluyen las fístulas traqueoesofágicas, cuyo resultado es la comunicación anómala entre la tráquea y el esófago. La atresia de los componentes del sistema respiratorio es infrecuente, no así las variaciones anatómicas en la morfología de los pulmones. El síndrome de dificultad respiratoria, común en los bebés prematuros, se relaciona con la producción insuficiente del surfactan-te pulmonar por los neumocitos de tipo II. En su fase inicial el celoma intraembrionario se divide en los componentes derecho e izquierdo por la disposición de los me-senterios dorsal y ventral, de los cuales se anula el intestino. A excepción de la región del estómago y del hígado, el mesenterio ventral desaparece. En la región del corazón el mesocardio dorsal persiste, y el mesocardio ventral desaparece. El tabique transverso divide el celoma en cavidades abdominal y torácica, unidas por los canales pleurales. Los pulmones en desarrollo crecen hacia los canales pleurales, parcialmente delimitados por los pares de pliegues pleuropericárdicos y pleuroperitoneales. El diafragma definitivo está formado por: 1) el tabique transverso, 2) los pliegues pleuroperitoneales y 3) los crecimientos del mesénquima de la pared corporal. ■ Las deficiencias cuantitativas en el tejido de la pared ventral del cuerpo pueden dar como resultado anomalías que van desde la ausencia de fusión esternal hasta la *ectopia coráis* en el tórax y desde el onfalocele hasta la gastrosquisis o la extrofia vesical en el abdomen. Los defectos del diafragma son hernias que pueden cursar con la herniación de los intestinos en la cavidad torácica.

PREGUNTAS DE REPASO

1. ¿Cuál afección se relaciona más estrechamente con un trastorno de la cresta neural?
   A. Atresia anal
   B. Divertículo de Meckel
   C. Onfalocele
   D. Vólvulo
   E. Megacolon agangliónico
2. El divertículo de Meckel casi siempre está localizado en el:
   A. íleon
   B. Colon ascendente
   C. Yeyuno
   D. Colon transverso
   E. Duodeno
3. ¿El primordio de qué estructura está localizado en el tabique transverso?
   A. Páncreas dorsal
   B. Pulmón
   C. Hígado
   D. Timo
   E. Bazo
4. ¿Con qué arteria esta mas asociado el pedículo vitelino?
   A. Celíaca
   B. Umbilical
   C. Mesentérica superior
   D. Aorta
   E. Mesentérica inferior
5. La yema pancreática dorsal es inducida inicialmente desde el endodermo intestinal por:
   A. El hígado
   B. La notocorda
   C. La yema pulmonar
   D. El saco vitelino
   E. Ninguno de los anteriores
6. El mesodermo esplácnico actúa como inductor de todos los siguientes órganos o tejidos, excepto:
   A. Dientes
   B. Tráquea
   C. Hígado
   D. Pulmones
   E. Páncreas

90. Durante la primera alimentación un recién nacido comienza a atragantarse. ¿Cuáles anomalías congénitas deben incluirse en el diagnóstico diferencial?
91. Un bebé recién nacido tomó su primera comida de leche sin problema, pero una hora más tarde estaba llorando de dolor y vomitó la leche con mucha fuerza. El examen reveló una masa dura cerca de la línea media en la región superior del abdomen. ¿Cuál es el diagnóstico?
92. En un bebé se observó que le salía una pequeña cantidad de moco y líquido por el abdomen al llorar o al pujar. ¿Qué malformación congénita debe considerar el médico en el diagnóstico diferencial?

10. Un recién nacido fue examinado detenidamente después del parto y se le dio de alta con su madre al día siguiente. Varios días más tarde la madre lo trajo al hospital. El bebé se veía bastante molesto y tenía el abdomen distendido. El examen físico reveló que se había pasado por alto una importante malformación congénita en el primer examen físico. ¿Cuál era esta malformación?

REFERENCIAS

Alescio T, Cassini A: Induction in vitro of tracheal buds by puhnonary mesenchyme grafted on tracheal epithelium, *J Exp Zool* 150:83-94, 1962. Avery ME, Wang N-S, Taeusch HW: The lung of the newborn infant, *SciAm* 228: 74-85, 1973. Bellusci S *et al.:* Evidcnce from normal expression and targeted misexpression that bone morphogenetic protein-4 (Bmp-4) plays a role in mouse embryonic lung morphogenesis, *Development* 122: 1693-1702, 1996. Bellusci S *et al.:* Fibroblast growth factor 10 (FGF 10) and branching morphogenesis in the embryonic mouse lung, *Development* 124: 4867-4878, 1997. Boyden EA: Development of the human lung, *Pract Pediatr* 4:1-17, 1975. Brauker JH, Trautman MS, Bemffeld M: Syndecan, a cell surface proteoglycan, exhibits a molecular polymorphism during lung development, *Dev Biol* 111:213-220, 1991. Burri PH: Fetal and postnatal development of the lung, *Aun Rev Physiol* 46: 617-628, 1984. Cardoso WV: Transcription factors and pattern formation in the developing lung, *Am J Physiol {Lung Cell Mol Physiol* 13) 269: L429-L442, 1995. Carlson B: Parten's foundations of embryology, 6a. ed., Nueva York, 1996, McGraw-Hill. Chytil F: Retinoids in lung development, *FASEB J* 10: 986-992, 1996. Colony PC: Successive phases of human fetal development. En Kretchmer N, Minkowski A, eds. *Nutritional adaptation ofthe gastrointestinal tract ofthe newborn,* Nueva York, 1983, Raven, págs 3-28. Duluc I *et al.:* Fetal endoderm primarily holds the temporal and positional information required for mammalian intestinal development, *i Cell Biol* 126: 211-221, 1994. Gittes GK *et ai:* Lineage-specific morphogenesis in the devcloping páncreas role of mesenchymal factors, *Development* 122: 439-447, 1996. GordonJI, Hermiston ML Differentiation and self-renewal in the mouse gastrointestinal epithelium, *Curr Opin Cell Biol* 6:795-803, 1994. Gray SW, Skandalakis JE: Embryology for surgeons, Filadelfia, 1972, WB Saunders. Hilfer SR: Morphogenesis ofthe lung control of embryonic and fetal branching, *Annu Rev Physiol* 58:93-113, 1996. Hirai Y *etai:* Epimorphin a mesenchymal protein essential for epithelial morphogenesis, *Cell* 69: 471-481, 1992. Hollinshead WH: Embryology and anatomy ofthe anal canal and rectum,X>¿s *Colon Rectum* 5:18-22, 1962.

Hollinshead WH Embryology and surgical anatomy of the colon, *Dis Colon* **Rectum** 5:23-27, 1962.

Jackson CM: On the developmental topography of the thoracic and abdominal viscera, *Anat Rec* 3: 361-396, 1909.

Jacobs-Cohén RJ *et al:*. Inability of nenral crest cells to colonizc the presumptive aganglionic bowel of *Is/ls* mutant mice requirement for a permissive cnvironmcnl, *J Comp Neitrol* 255: 425-438, 1987.

Kappen C: *Hox* genes in the lung, *Am J Respir Cell Mol Biol* 15:156-162, 1996.

KedingerM *et al:*. Epithelial-mesenchymal interactions in intestinal epithelial differentiation, *Scand J Gastroenterol* 23(suppl 151): 62-69, 1988.

Kim SK, Hebrok M, Melton DA: Notochord to endoderm signaling is required for páncreas development, *Development* 124: 4243-4252, 1997.

Le Douarin NM: An experimental analysis of liver development. *Mecí Biol* 53: 427-455, 1975.

Lewis FT: The form of the stomach in human embryos with notes upon the nomenclaturc of the stomach, *Am J Anat* 13:477-503, 1912.

Malí FP: Development of the human coelom. *J Morphol* 12:395-453, 1897.

McGowan SE: Extracellular matrix and the regulation of lung development and repair, *FASEB J* 6:2895-2904, 1992.

McHugh KM: Molecular analysis of gastrointestinal smooth muscle development, *J Pediatr Gastroenterol Nittr* 23:379-394, 1996.

Moens CB *et al:*. A targeted mutation reveáis a role for N-myc in branching morphogenesis in the embryonic mouse lung, *Genes Dev* 6: 691-704, 1992.

MuellerTS *et al:*. Expression of avian Paxl and Pax9 is intrinsically regulated in the pharyngeal endoderm, but depends on environmen-tal influences in the paraxial mesoderm, *Dev Biol* 178:403-417, 1996.

O'Rahilly R The timing and sequence of events in the development of the human digestive system and associated structures during the embryonic period proper, *Anat Embryol* 153:123-136, 1978.

O'Rahilly R, Boyden EA: The timing and sequence of events in the development of the human respiratory system during the embryonic period proper, Z *Anat Entwickl-Gesch* 141:237-250, 1973.

O'Rahilly R, Tucker JA: The early development of the larynx in staged human embryos, *Ann Otolaryngol Rhinol Laryngol* 82(suppl 7) 1-27, 1973.

Patapoutian A, Wold BJ, Wagner RA: Evidence for developmentally programmed transdifferentiation in mouse esophageal muscle, *Science* 270:1818-1821, 1995.

Pictet R, Rutter WJ: Development of the embryonic endocrine pan-creas. En *Handbook* <;/'physiology, section 7 *Endocrinology,* vol. 1, Washington, DC, 1972, American Physiological Society, págs. 25-66.

Ponder BAJ *et al:*. Derivations of mouse intestinal crypts from single progenitor cells, *Nature* 313:689-691, 1985.

Potten CS, Loeffler M: Stcm cells attributes, eyeles, spirals, pitfalls and uncertainties-lessons for and from the crypt, *Development* 110: 1001-1020, 1 990.

Roberts DJ *et al:*. Sonic hedgehog is an endodermal signal inducing Bmp-4 and Hox genes during induction and regionalization of the chick hindgut, Development 121:3163-3174, 1995.

Schuger L *et ai:* Amphiregulin in lung branching morphogenesis interaction with heparan sulfate proteoglycan modulates cell prolifera-tion, *Development* 122: 1759- 1767, 1996.

Simon-Assman P *et al:* Extracellular matrix components in intestinal development, *Experientia* 51:883-900, 1995.

Skandalakis LJ *et al:* Surgical embryology and anatomy of the páncreas, *Surg Clin NorthAm* 73:661-697, 1993.

Slack JMW: Developmental biology of the páncreas, *Development* 121:1569-1580. 1995.

Stephens FD: Embryology of the cloaca and embryogenesis of anorec-tal malformations, *Birth Dejects OrigArtic Ser* 24:177-209, 1988.

Teitleman G, Lee JK: Cell lineage analysis of pancreatic islet cell development glucagon and insulin precursors arise from catecholaminergic precursors present in the pancreatic duct, *Dev Biol* 121: 454-466, 1987.

Thompson ABR, Keelan M: The development of the small intestine, *Can J Physiol Pharmacol* 64:13-29, 1986.

Volpe MAV *et al:* Hoxb-5 expression in the developing mouse lung suggests a role in branching morphogenesis and epithelial cell fa-te. *llistochem Cell Biol* 108:495-504, 1997.

Warot X *et al:* Gene dosage-dependent effects of the Floxa-13 and Hoxd-13 mutations on morphogenesis of the terminal parís of the digestive and urogenital traets, *Development* 124:4781-4791, 1997.

Wells LJ: Development of the human diaphragm and pleural sacs, *Carnegie Contr Embryol* 35:107-134, 1954.

Wells LJ, Boyden EA: The development of the human bronchopulmo-nary segments in human embryos of horizons XVII to XIX, *Am J* ¿«0*95:163-201, 1954.

Wessels NK: *Tissue interactions and development,* Menlo Park, Calif, 1977, WA Benjamín.

Yasugi S, MizunoT: Mescnchymal-epithelial interactions in the organogénesis of the digestive tract, *Zool Sci* 7:159-170, 1990.

Yokouchi Y. Sakiyama J-I, Kuroiwa A: Coordinatcd expression of Abd-B subfamily genes of the HoxA cluster in the developing digestive tract of chick embryo, *Dev Biol* 169:76-89, 1995.

Zaret KS: Molecular genetics of early liver development, *Annu Rev Physiol* 58:231-251, 1996.

15

SISTEMA UROGENITAL

El sistema urogenital se origina a partir del mesodermo intermedio del embrión inicial (figura 5-15); varios temas se interrelacionan en el desarrollo de las estructuras urinarias y genitales a partir de este precursor común. El primero es la interconexión del desarrollo urinario con el genital, según la cual los componentes primarios de un sistema son sustituidos por el otro hacia el final del desarrollo. Un segundo tema es la recapitulación que se hace durante la ontogenia humana de los tipos renales (el equivalente de las isoformas del órgano) que son las formaciones renales definitivas de los vertebrados inferiores. Un tercer tema es la dependencia de la diferenciación y el mantenimiento de muchas estructuras del sistema urogenital por interacciones cpitclio-mesénquima. Por último, la diferenciación sexual de muchas estructuras pasa desde un estado indiferenciado, en el cual el macho y la hembra no se distinguen a simple vista, una vía masculina o femenina va a depender de la presencia de factores promotores o inhibidores específicos que actúen sobre la estructura. Aunque el sexo fenotípico se determina genéticamente, el genético puede ser modificado por factores ambientales, lo que puede llevar a una discordancia entre los dos. Las correlaciones clínicas 15-1 y 15-2 examinan anomalías de los sistemas urinario y genital, respectivamente.

SISTEMA URINARIO

El sistema urinario comienza a formarse antes de que se haga evidente cualquier desarrollo gonadal. La primera etapa en la embriogénesis del riñon es la formación de un par de órganos excretores similares en estructura y función a los riñones de los vertebrados inferiores. Estas formas incipientes de riñon más tarde son remplazadas por los ríñones metanéfricos definitivos, pero conforme hacen su regresión, se mantienen algunos componentes que serán reutilizados por otras estructuras del sistema urogenital.

Primeras formas del riñon

La representación común del desarrollo del riñon en los mamíferos comprende tres fases sucesivas que comienzan con la aparición del **pronefros,** el homólogo del tipo de riñon que sólo se encuentra en los vertebrados inferiores. En los embriones humanos la primera evidencia de un sistema urinario consiste en la aparición de unos pocos grupos de cordones epiteliales organizados de manera segmentaria que se diferencian a partir del mesodermo intermedio superior hacia los 22 días de la gestación. Estas estructuras reciben el nombre más apropiado de **nefrotomas,** las cuales se conectan hacia los lados con un par de **conductos néfricos primarios (pronéfricos)** que crecen hacia la cloaca (figura 15-1). La base molecular para la iniciación del desarrollo de los ríñones aún no es clara, pero los experimentos de bloqueo de genes han sugerido que los genes de homeodominio **Lim-1 y Pax-2** son importantes en las primeras etapas del desarrollo renal.

Conforme los conductos néfricos primarios se extienden en dirección caudal, estimulan al mesodermo intermedio para que forme grupos segmentarios adicionales de tubos. Estos tubos son los equivalentes estructurales de los **túbulos mesonéfricos** de los peces y los anfibios. Una unidad mesonéfrica típica consta de un **glomérulo** vascular parcialmente rodeado por una cápsula epitelial glomerular, que se continua con un túbulo contorneado mesonéfrico. Este a su vez, esta rodeado por una red de capilares (figura 15-1 B). Cada túbulo mesonéfrico desemboca por separado en la continuación del conducto néfrico primario, que recibe entonces el nombre de **conducto mesonéfrico (de wolff).**

La formación de pares de túbulos mesonéfricos se produce a lo largo de un gradiente craneocaudal. Al parecer los primeros cuatro a seis pares de túbulos mesonéfricos (así como los túbulos pronéfricos) surgen como excrecencias de los conductos néfricos primarios. En situación más caudal, los túbulos mesonéfricos se forman individualmente en el mesodermo intermedio un poco por detrás de la extensión caudal de los conductos mesonéfricos. Hacia el final de la cuarta semana de gestación los conductos mesonéfricos se conectan con la cloaca, y hay una luz continua a lo largo de cada uno de ellos. Existe una diferencia entre los controles del desarrollo entre los cuatro a seis pares más caudales de conductos mesonéfricos y los restantes caudales. Los experimentos de bloqueo del gen **WT-1** (supresor del tumor de

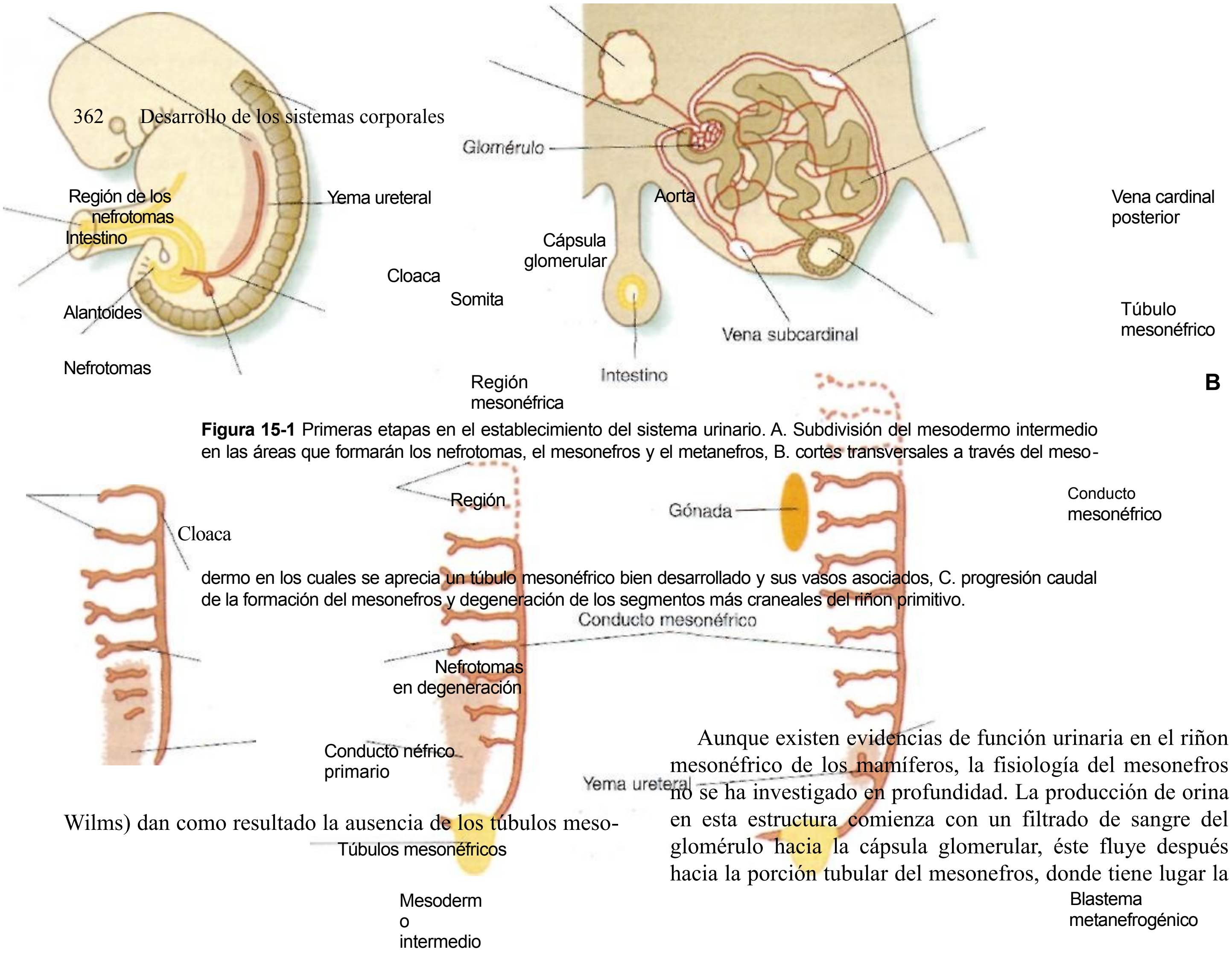

Región de los nefrotomas
Yema ureteral
Intestino
Alantoides
Nefrotomas
Cloaca
Somita
Glomérulo
Aorta
Cápsula glomerular
Región mesonéfrica
Intestino
Vena subcardinal
Vena cardinal posterior
Túbulo mesonéfrico
B
Región
Gónada
Cloaca
Conducto mesonéfrico
Conducto mesonéfrico
Nefrotomas en degeneración
Conducto néfrico primario
Yema ureteral
Túbulos mesonéfricos
Mesodermo intermedio no inducido
Blastema metanefrogénico

Figura 15-1 Primeras etapas en el establecimiento del sistema urinario. A. Subdivisión del mesodermo intermedio en las áreas que formarán los nefrotomas, el mesonefros y el metanefros, B. cortes transversales a través del mesodermo en los cuales se aprecia un túbulo mesonéfrico bien desarrollado y sus vasos asociados, C. progresión caudal de la formación del mesonefros y degeneración de los segmentos más craneales del riñon primitivo.

Wilms) dan como resultado la ausencia de los túbulos mesonéfricos caudales, en tanto que los craneales que se desprenden del conducto pronéfrico se desarrollan normalmente. Al igual que en la formación del metanefros *(véase* más adelante), el WT-l parece regular la transformación del mesénquima en epitelio durante el comienzo de la formación de los túbulos renales (mesonéfricos). Muy cerca a su lugar de inserción en la cloaca, en el conducto mesonéfrico se desarrolla una excrecencia epitelial llamada **yema ureteral** (figura 15-1 A). Al principio de la quinta semana la yema ureteral comienza a crecer hacia la región más caudal del mesodermo intermedio. A continuación activa una serie de interacciones inductivas continuas que llevan a la formación del riñon definitivo, el **metanefros.**

Aunque existen evidencias de función urinaria en el riñon mesonéfrico de los mamíferos, la fisiología del mesonefros no se ha investigado en profundidad. La producción de orina en esta estructura comienza con un filtrado de sangre del glomérulo hacia la cápsula glomerular, éste fluye después hacia la porción tubular del mesonefros, donde tiene lugar la reabsorción selectiva de los iones y otras sustancias. El regreso de los materiales reabsorbidos a la sangre se ve facilitado por la presencia de un plexo denso de capilares alrededor de los túbulos mesonéfricos.

La estructura del mesonefros del embrión humano es muy similar a la de los peces y los anfibios acuáticos adultos, y su función principal es filtrar y eliminar los desechos corporales. Puesto que estas especies y el embrión amnióti-

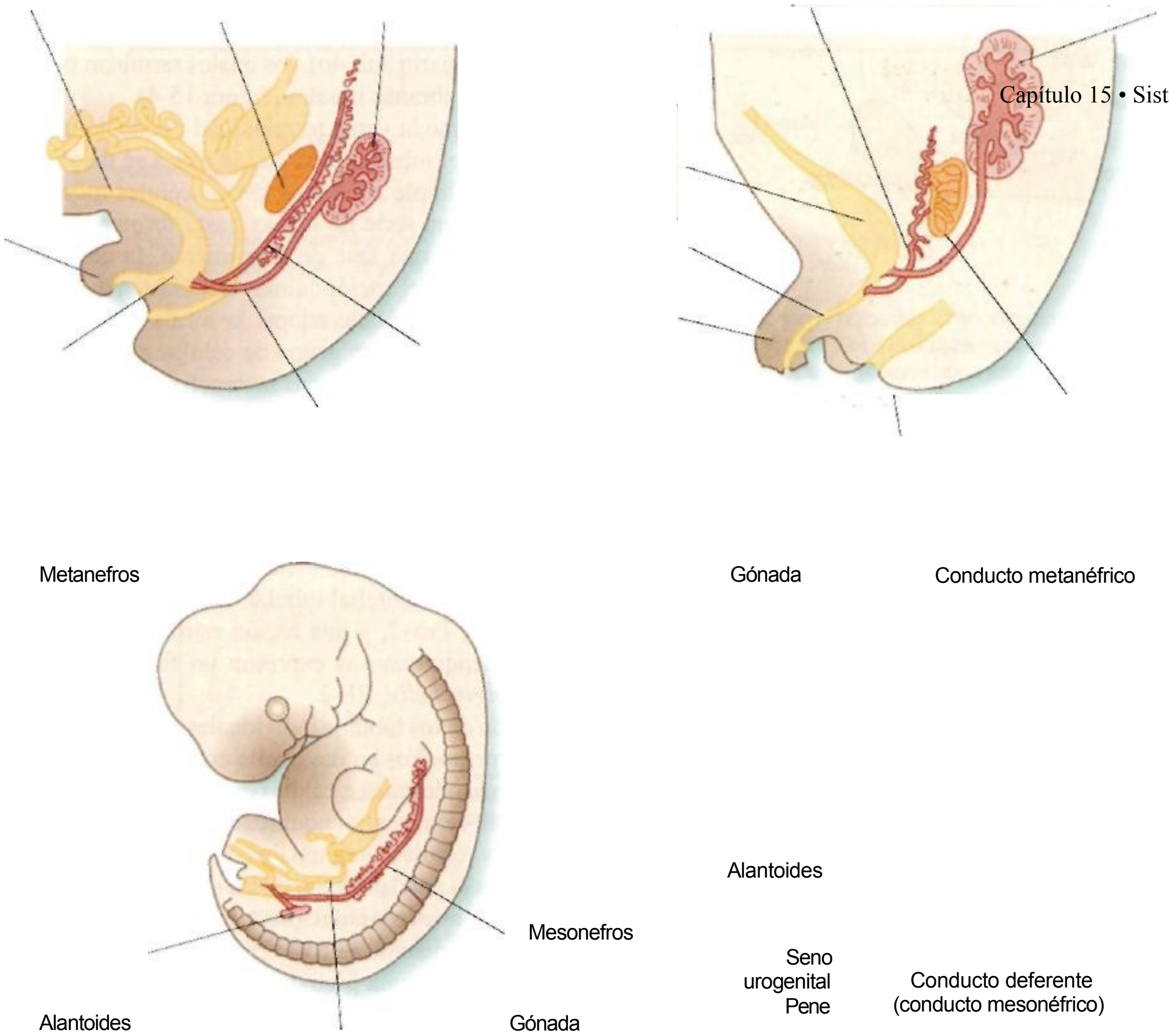

Metanefros
Gónada
Conducto metanéfrico
B
Alantoides
Mesonefros
Conducto mesonéfrico
Seno urogenital
Pene
Conducto deferente (conducto mesonéfrico)
Riñon permanente (metanefros)
Testículos
Alantoides
Gónada
Metanefros
Conducto metanéfrico
Vejiga
Tubérculo genital
Uretra
Seno
Conducto mesonéfrico

Figura 15-2 Etapas en la formación del metanefros. A, A las **6 semanas, B.** a las **7 semanas, C.** a las **8 semanas, D.** a los **3 meses** (en el varón).

co existen en un medio acuático, hay muy poca necesidad de conservar agua. En consecuencia, en el mesonefros no se desarrolla una región medular ni un sistema elaborado de concentración de la orina como sí tiene que hacerlo el riñon humano adulto.

El mesonefros es más voluminoso cuando el metanefros se está formando. Si bien su regresión como unidad urinaria es rápida después de que los riñones metanéfricos se vuelven funcionales, los conductos mesonéfricos y algunos de los túbulos mesonéfricos persisten en el varón y acaban por incorporarse formando parte de las estructuras del sistema de conductos genitales (figura 15-2).

Metanefros

El desarrollo del metanefros se inicia al comienzo de la quinta semana, cuando la yema ureteral **(divertículo metanéfrico)** crece hacia la porción posterior del mesodermo intermedio. Las células mesenquimatosas del mesodermo intermedio se condensan alrededor del divertículo para formar el **blastema metanefrogénico** (figura 15-1 C). El crecimiento de la yema ureteral a partir del conducto mesonéfrico es una respuesta a la secreción del **factor neurotrópico derivado de la línea de células guales (GDNF)** por parte del mesénquima indiferenciado del blastema metanefrogénico (figura 15-3). Esta señal inductora está ligada al **c-Ret,** un miembro de la superfamilia de receptores de la tirosina qui-nasa localizado en las membranas plasmáticas de las células epiteliales de la incipiente yema ureteral. La formación del GNDF en el mesénquima metanéfrico es regulada por el WT-1.

La base molecular del desarrollo del riñon metanéfrico es el crecimiento y la ramificación (hasta catorce a quince veces) de la yema ureteral, que se convierte en el sistema de

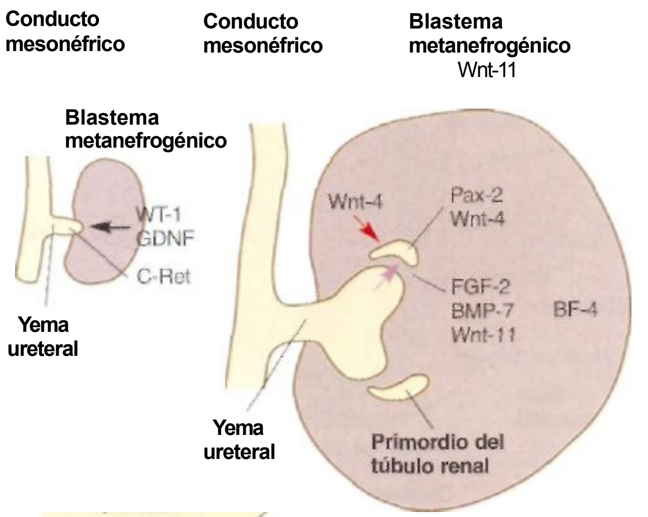


Figura 15-3 Base molecular de la formación Inicial del metanefros y el uréter. *BMP:* proteína moríogenética ósea, *FGF:* factor de crecimiento de los fibroblastos, *GDNF:* factor neurotrópico derivado de la línea de células guales.

conductos colectores (metanéfricos) del mesonefros, y la formación de los túbulos renales a partir de las condensaciones de mesénquima (blastema metanefrogénico) localizadas alrededor de las puntas de las ramificaciones ureterales. El mecanismo que subyace a estos sucesos es una serie de interacciones inductivas recíprocas entre las puntas de las ramificaciones de los conductos metanéfricos y las células del blastema metanefrogénico que las rodean. Sin el sistema de conductos metanéfricos, no se forman los túbulos. A la inversa, el mesodermo metanefrogénico actúa sobre este sistema, en el cual induce la ramificación característica. En respuesta a la señal inductiva del GDNF por parte del mesénquima metanéfrico, las células epiteliales de la yema ureteral producen **factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF-2), proteína morfogenética ósea (BMP-7)** y **Wnt-11,** que inducen al mesénquima metanéfrico circundante para que comience a formar los precursores epiteliales de los túbulos renales. El desarrollo de los túbulos también requiere una señal inductiva secuencial, el **Wnt-11,** que es producido por el mesénquima metanéfrico mismo. Esta inducción precoz moldea el mesénquima metanéfrico para que se convierta en un dominio epitelial tubular, en el cual las células expresan Wnt-4 y Pax-2, y una región estromal, en la cual las células mesenquimatosas expresan un factor de transcripción de *winged helix,* BF-2.

La formación de los túbulos individuales funcionales **(nefronas)** en el metanefros en desarrollo comprende tres linajes de células mesodérmicas: células epiteliales derivadas de la yema ureteral, células mesenquimatosas del blastema metanefrogénico y células endoteliales vasculares. La etapa más temprana es la condensación de las células del blastema mesenquimatoso alrededor del brote terminal de la yema ureteral (que más adelante se convertirá en el conducto metanéfrico). El mesénquima preinducido contiene varias proteínas intersticiales, como los colágenos de tipos I y III y fibronectina. Conforme las células mesenquimatosas se condensan después de la inducción local por parte de las puntas de la ramificación de la yema ureteral, estas proteínas se pierden y son remplazadas por proteínas de tipo epitelial (colágeno de tipo iy sindecán-1, laminina y el proteo-glicano heparín sulfato), los cuales terminan por localizarse en las membranas básales (figura 15-4).

Conforme la yema terminal del conducto metanéfrico se ramifica, el mesénquima que la rodea se divide en dos partes. Una simple condensación de células mesenquimatosas pasa por una serie de etapas hasta formar un túbulo renal. Después de una fase de crecimiento, la actividad mitótica del interior del mesénquima del blastema disminuye, y el primordio del túbulo adopta la forma de una coma (figura 15-5 A). En ella, un grupo de células que están más lejanas del extremo del conducto metanéfrico se polariza, y forma una luz central con una lámina basal en la otra superficie. Esto indica la inducción de la transformación de las células mesenquimatosas hacia un epitelio especializado, específicamente los **podocitos,** que al final rodean al endotelio vascular del glomérulo.

Una consecuencia de esta transformación epitelial en el primordio del túbulo es la formación de una hendidura justo por debajo de los precursores de los podocitos en desarrollo (figura 15-5 B). Los precursores de las células endoteliales vasculares crecen en esta hendidura, que al final se convierte en el glomérulo. La investigación con el uso de híbridos interespecíficos ha demostrado que el endotelio vascular migra desde fuera de la región del mesodermo intermedio hacia el metanefros en desarrollo. El mesénquima metanéfrico inducido estimula el crecimiento de las células endoteliales, posiblemente gracias a la liberación de un factor similar al FGF. El mesénquima no inducido no posee esta capacidad. Las células endoteliales están conectadas con ramas de la aorta dorsal, y dan lugar a una compleja estructura que forma asas y que al final se convertirá en el glomérulo renal. Las células del endotelio glomerular y el vecino epitelio de podocitos forman una gruesa membrana basal entre ellas, que más tarde será un importante componente del aparato de filtración renal.

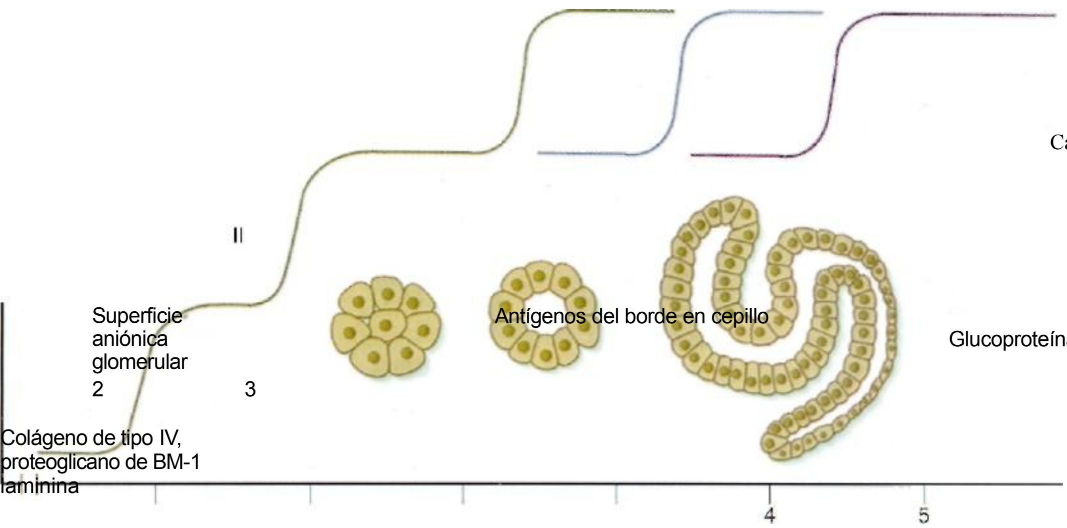


Figura 15-4 Determinación y diferenciación múltiple del mesodermo metanéfrico del ratón *in vitro* (modificado de Saxén L ef al: *Bioiogy of human growth,* Nueva York, 1981, Raven).

Conforme el aparato glomerular de la nefrona toma forma, se desarrolla otra hendidura en el primordio tubular a manera de coma, así su aspecto cambia al de una S (figura 15-5 C). Las células del resto del túbulo primitivo también experimentan una transformación epitelial para formar el resto del túbulo renal. Esta transformación implica que al diferenciarse las células epiteliales adquieran polaridad. Este fenómeno se correlaciona con el depósito de laminina en la matriz extracelular a lo largo de la superficie basal de las células y con la concentración de la glucoproteína integral de la membrana **uvomorulina (E-cadherina),** que sella los bordes laterales de estas células (figura 15-6). Conforme el túbulo en proceso de diferenciación adopta la forma de una S, se observan diferentes patrones de expresión genética a lo largo de él. Cerca del futuro extremo glomerular, los niveles de expresión del Pax-2 caen mientras que comienzan a expresarse niveles altos de WT-1 (figura 15-3). En el otro extremo **del** túbulo (futuro túbulo contorneado distal), **el** Wnt-4 y la E-cadherina siguen siendo importante, en tanto que en la mitad (futuro túbulo contorneado proximal) la K-cadherina es un importante marcador celular. Muchas de las células mesenquimatosas no inducidas situadas entre los túbulos sufren apoptosis.

La diferenciación del túbulo renal avanza desde el glomérulo hasta el túbulo contorneado proximal y luego hasta el distal. Durante la diferenciación de la nefrona, una parte del túbulo se convierte en el **asa de Henle,** un asa alargada en forma de horquilla para el pelo que se extiende hasta la médula renal. Durante la diferenciación las células epiteliales desarrollan rasgos moleculares característicos del riñon maduro (por ejemplo, antígenos del borde en cepillo o la glucoproteína de Tamm-Horsfall [figura 15-4]).

El crecimiento del riñon implica la formación de más de quince generaciones sucesivas de nefronas en su zona periférica; los más superficiales son menos maduros que los más interiores. El desarrollo de la estructura interna del riñon es muy complejo, e incluye la formación de arcadas de nefronas muy ordenadas (figura 15-7). Los detalles se encuentran fuera del alcance de este texto.

Cambios posteriores en el desarrollo del riñon

A medida que muchos grupos de nefronas están desarrollándose, el riñon crece cada vez más. El sistema ramificado de conductos también se vuelve mucho más grande y complejo,

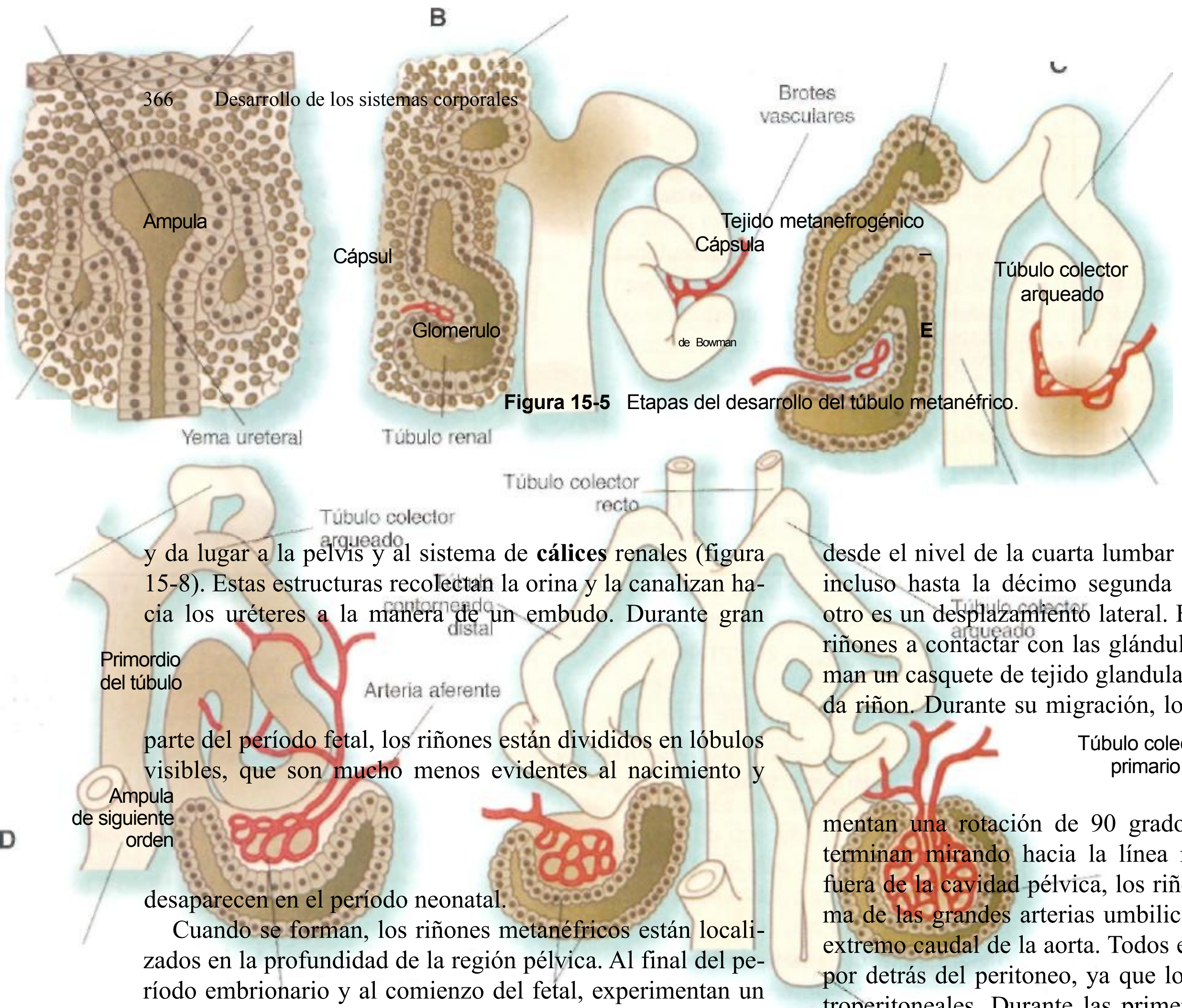
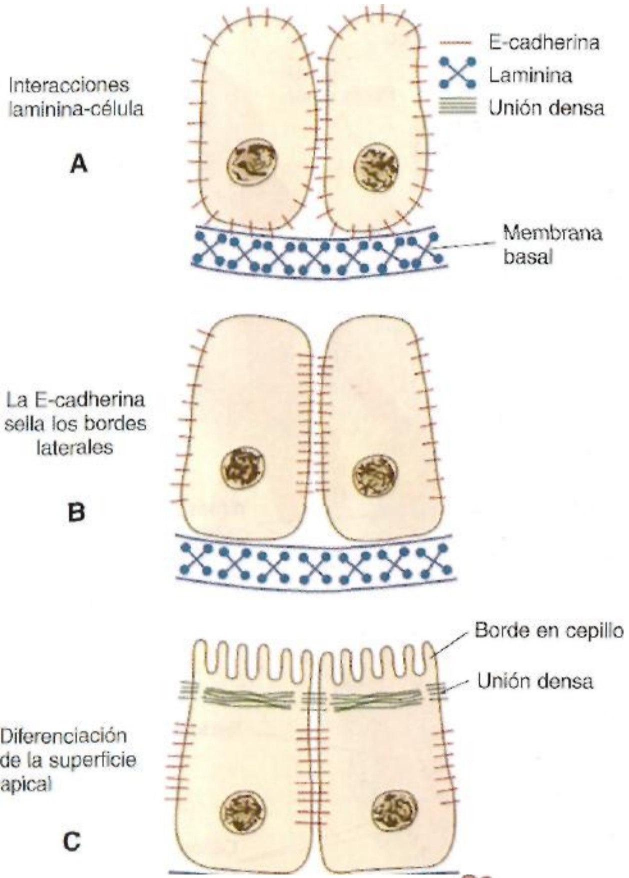

B
C
D
E
Brotes vasculares
Ampula
Cápsul
Glomerulo
Tejido metanefrogénico
Cápsula
de Bowman
Túbulo colector arqueado
Asa de Henle
Túbulo
Yema ureteral
Túbulo renal
Túbulo colector recto
Túbulo colector arqueado
Túbulo contorneado distal
Túbulo colector arqueado
Primordio del túbulo
Arteria aferente
Ampula de siguiente orden
Túbulo colector primario
Corpúsculo renal
Podocito
Túbulo colector recto

Figura 15-5 Etapas del desarrollo del túbulo metanéfrico.

y da lugar a la pelvis y al sistema de **cálices** renales (figura 15-8). Estas estructuras recolectan la orina y la canalizan hacia los uréteres a la manera de un embudo. Durante gran parte del período fetal, los riñones están divididos en lóbulos visibles, que son mucho menos evidentes al nacimiento y desaparecen en el período neonatal.

Cuando se forman, los riñones metanéfricos están localizados en la profundidad de la región pélvica. Al final del período embrionario y al comienzo del fetal, experimentan un importante desplazamiento y se sitúan en la región abdominal. Este desplazamiento resulta en parte de una migración real y en parte de un marcado crecimiento de la región caudal del embrión. Se producen dos componentes concurrentes de la migración: uno es un desplazamiento caudocraneal desde el nivel de la cuarta lumbar hasta la primera lumbar o incluso hasta la décimo segunda torácica (figura 15-9); el otro es un desplazamiento lateral. Estos cambios llevan a los riñones a contactar con las glándulas suprarrenales, que forman un casquete de tejido glandular en el polo craneal de cada riñon. Durante su migración, los riñones también experimentan una rotación de 90 grados, por la cual las pelvis terminan mirando hacia la línea media. Conforme migran fuera de la cavidad pélvica, los riñones se deslizan por encima de las grandes arterias umbilicales, que se ramifican del extremo caudal de la aorta. Todos estos cambios tienen lugar por detrás del peritoneo, ya que los riñones son órganos retroperitoneales. Durante las primeras fases de la migración de los riñones metanéfricos, los riñones mesonéfricos invo-


Interacciones laminina-célula
A
E-cadherina
Laminina
Unión densa
Membrana basal
La E-cadherina sella los bordes laterales
B
Borde en cepillo
Unión densa
Diferenciación de la superficie apical
C

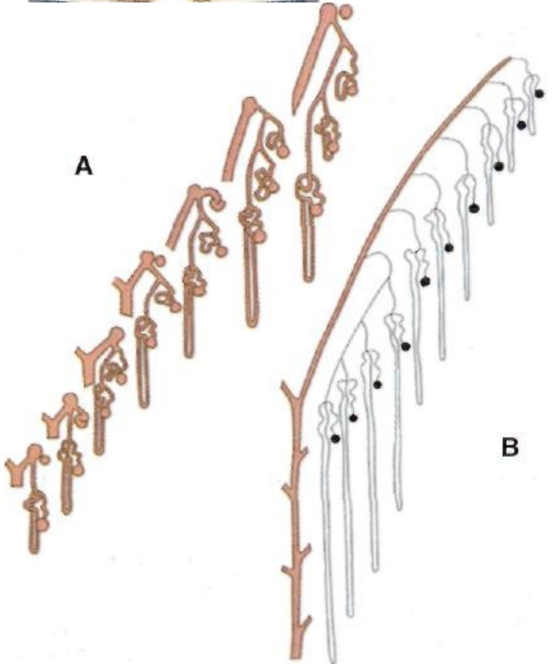


Figura 15-7 Formación de las arcadas de las nefronas durante el desarrollo del metanefros humano. A. Etapa incipiente, B. organización de las nefronas al momento del nacimiento (basado en Osathanondh V, Potter EL: *Arch Pathol* 76:271-302, 1963).

üxxxxxx

Figura 15-6 Etapas en la transformación del mesénquima renal en epitelio, con especial detalle en el papel de la laminina y la uvomorulina (E-cadherina). A. La polaridad se desencadena por interacciones entre la laminina y la superficie celular, pero la uvomorulina todavía está distribuida de forma no polar, B. se produce la redistribución de la uvomorulina y sus interacciones sellan los bordes laterales de las células, C. el borde apical de las células epiteliales se diferencia, según se evidencia por la formación de un borde en cepillo (basado en Exblom P: *FASEB J,* 3:2141-2150, 1989).

lucionan. No obstante, los conductos mesonéfricos se conservan ya que terminan asociándose estrechamente con las gónadas en desarrollo.

Aunque el riñon adulto normalmente es irrigado por una arteria renal grande que es rama directa de la aorta, presenta cinco lóbulos o ligamentos vasculares. Las arterias que irrigan cada uno de estos lóbulos al principio eran vasos segmentarios que irrigaban al mesonefros y que fueron remplazadas por éste en su migración. Sus orígenes aórticos se ven reducidos al par único de arterias renales, pero las variaciones anatómicas son frecuentes.

Formación de la vejiga

La división de la cloaca en el recto y la región del seno urogenital se expuso en el capítulo 14 (figura 14-9). El seno urogenital se continúa con la alantoides, la cual tiene una base amplia que se continúa con el seno urogenital, y un extremo tubular que se introduce el pedículo vitelino. La base ancha de la alantoides sigue creciendo y formará la **vejiga;** su extremo distal se solidificará y dará lugar al uraco, una estructura de forma cordonal que dará origen al ligamento umbilical mediano que va desde la vejiga hasta la región umbilical (figura 15-18).

Conforme la vejiga va creciendo, su pared incorpora los conductos mesonéfricos y las yemas ureterales (figura 15-10). Como resultado, estas estructuras se abren por separado en la pared posterior de la vejiga. Mediante un mecanismo todavía no muy claro, que posiblemente implica la tensión mecánica ejercida por los riñones en su migración, los extremos de los uréteres se abren en la vejiga en situación lateral y cefálica a los conductos mesonéfricos. La región delimitada por estas estructuras se llama **trígono** vesical. En la región de entrada de los conductos mesonéfricos, la vejiga se reduce considerablemente. Esta región, que en su origen era parte del seno urogenital, forma la **uretra,** que será la vía de salida de la vejiga (pág. 387).

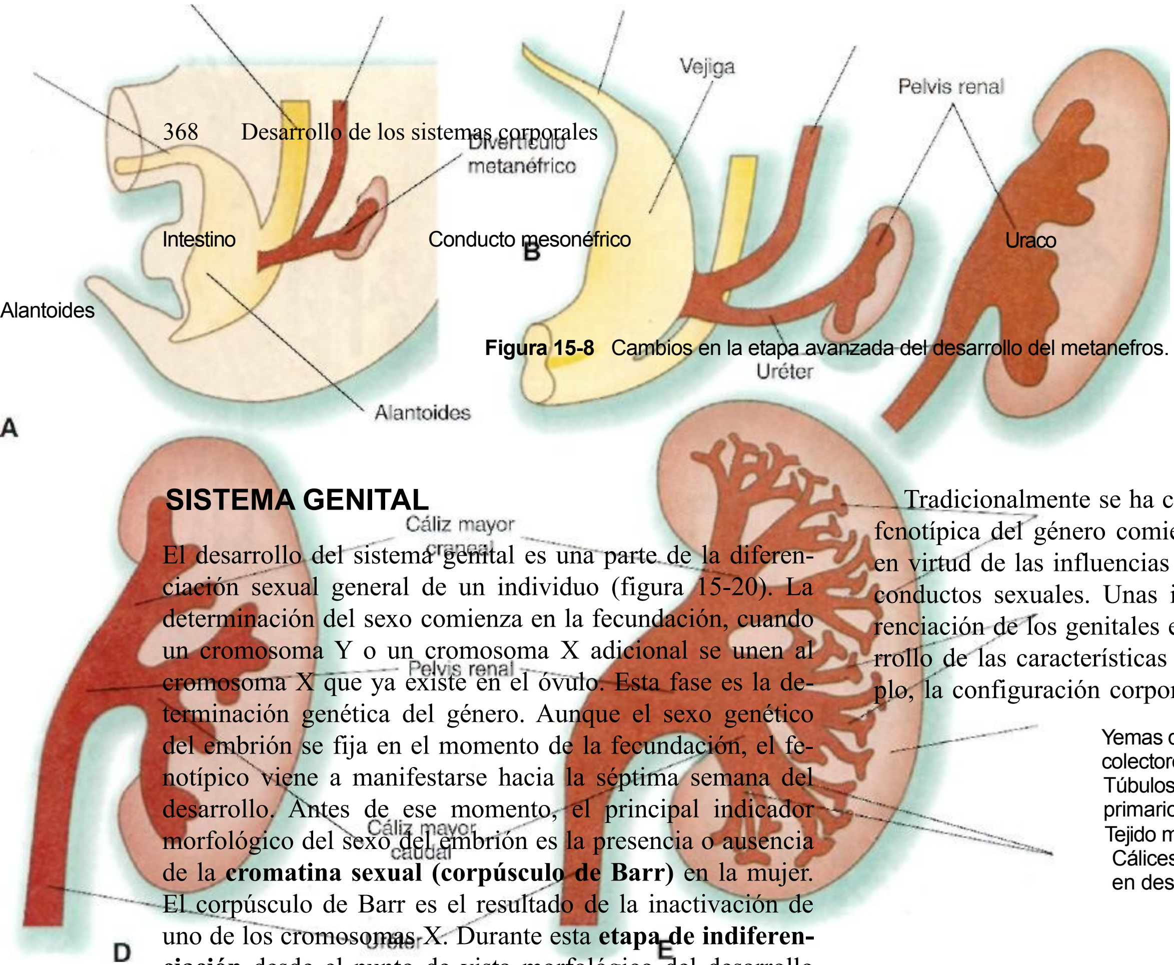

A
Intestino
Alantoides
Divertículo metanéfrico
Conducto mesonéfrico
Alantoides
B
Vejiga
Pelvis renal
Uraco
Uréter
Conducto mesonéfrico
Cáliz mayor craneal
Pelvis renal
Cáliz mayor caudal
Uréter
D
E
Yemas de los túbulos colectores arqueados
Túbulos colectores primarios rectos
Tejido metanefrogénico
Cálices menores en desarrollo

Figura 15-8 Cambios en la etapa avanzada del desarrollo del metanefros.

SISTEMA GENITAL

El desarrollo del sistema genital es una parte de la diferenciación sexual general de un individuo (figura 15-20). La determinación del sexo comienza en la fecundación, cuando un cromosoma Y o un cromosoma X adicional se unen al cromosoma X que ya existe en el óvulo. Esta fase es la determinación genética del género. Aunque el sexo genético del embrión se fija en el momento de la fecundación, el fenotípico viene a manifestarse hacia la séptima semana del desarrollo. Antes de ese momento, el principal indicador morfológico del sexo del embrión es la presencia o ausencia de la **cromatina sexual (corpúsculo de Barr)** en la mujer. El corpúsculo de Barr es el resultado de la inactivación de uno de los cromosomas X. Durante esta **etapa de indiferenciación** desde el punto de vista morfológico del desarrollo sexual, los futuros gametos migran hacia los primordios gonadales desde el saco vitelino.

Tradicionalmente se ha considerado que la diferenciación fenotípica del género comienza con las gónadas* y avanza en virtud de las influencias gonadales sobre los sistemas de conductos sexuales. Unas influencias similares en la diferenciación de los genitales externos y por último en el desarrollo de las características sexuales secundarias (por ejemplo, la configuración corporal, las mamas y los patrones de implantación del pelo) completan los sucesos que constituyen el proceso general de diferenciación sexual. También

Continúa en la pág 376

---

* Sin embargo, las investigaciones recientes han demostrado diferencias sexuales ya desde antes de la implantación del embrión. Los genes Sry *(véase* más adelante) ya se han transcrito antes de la implantación. Además, previo a la implantación el embrión XY se desarrolla con más rapidez que el embrión XX. Los embriones masculinos y femeninos previos a la implantación son distinguibles desde el punto de vista antigénico. Esto sugiere diferencias en la expresión de los genes.

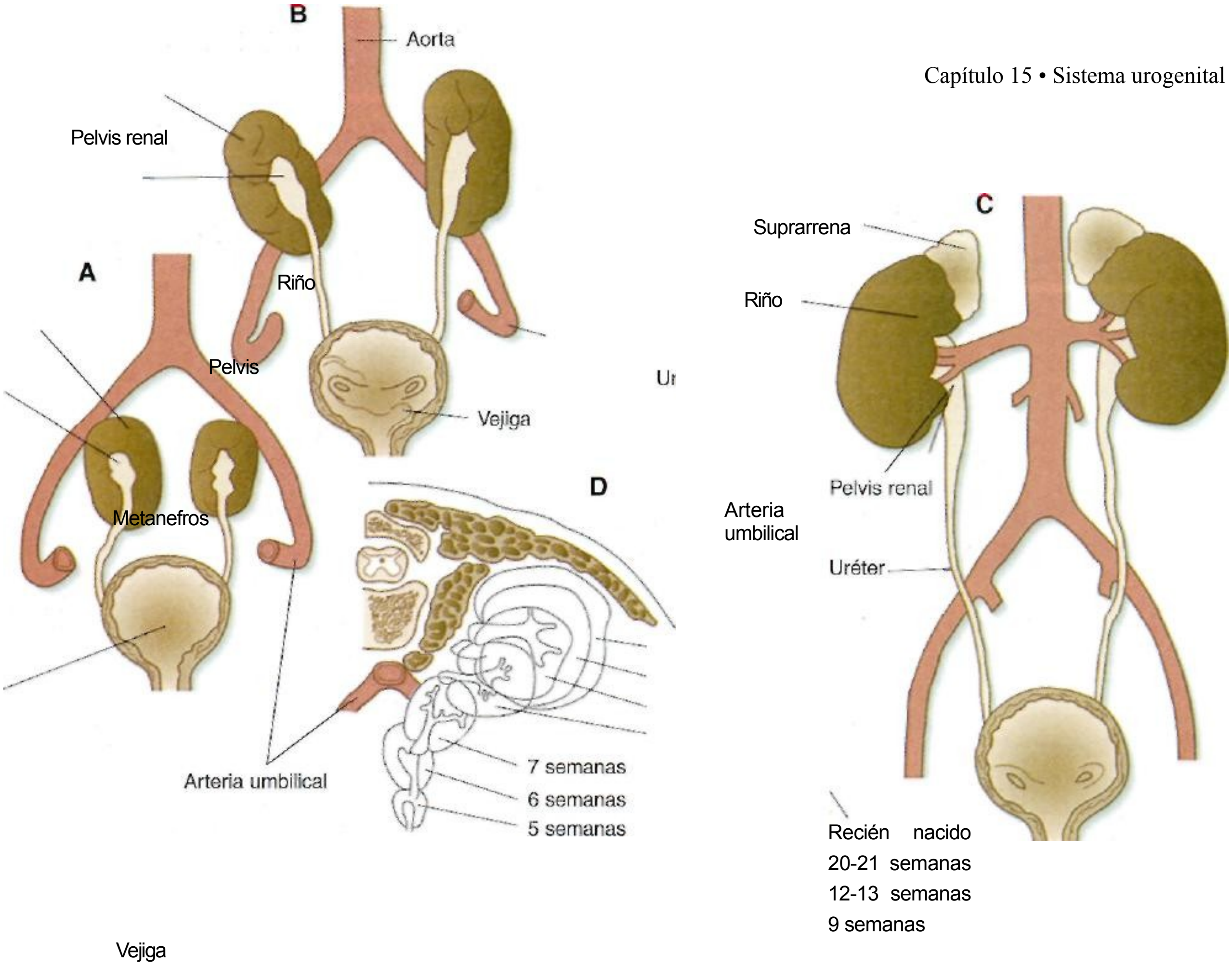

B
Aorta
Pelvis renal
Riño
A
Pelvis
Metanefros
Vejiga
Ur
D
Arteria umbilical
7 semanas
6 semanas
5 semanas
C
Suprarrena
Riño
Pelvis renal
Arteria umbilical
Uréter
Recién nacido
20-21 semanas
12-13 semanas
9 semanas
Vejiga

Figura 15-9 De la A a la C: migración de los riñones desde la pelvis hasta su localización definitiva en el adulto, D. corte transversal del trayecto migratorio de los riñones para salir de la pelvis.

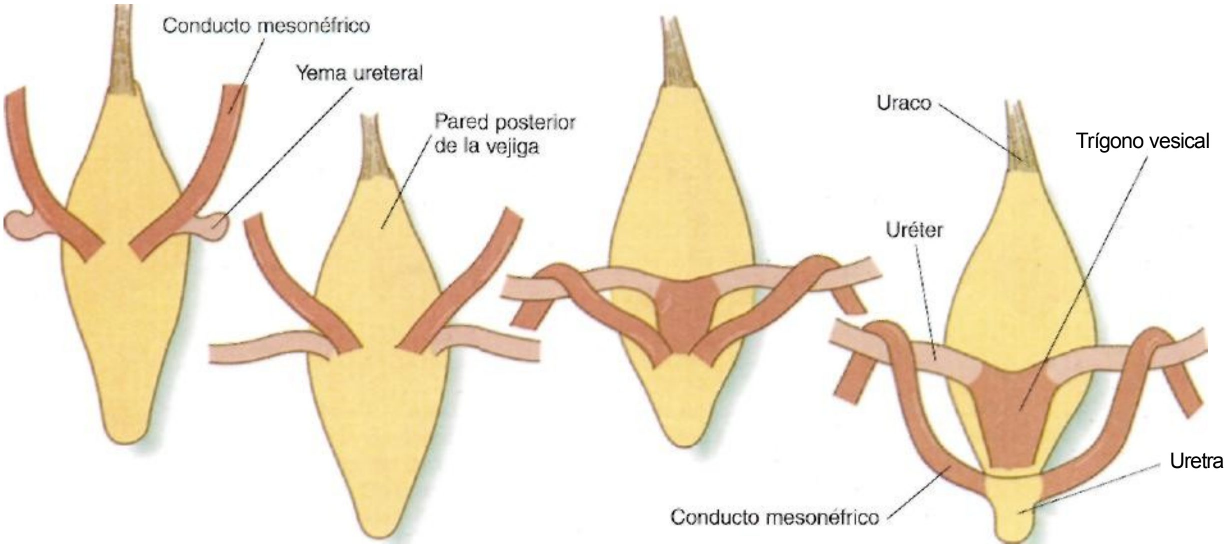
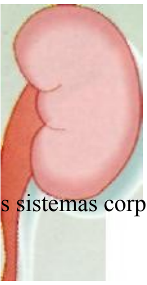

Conducto mesonéfrico
Yema ureteral
Pared posterior de la vejiga
Uraco
Trígono vesical
Uréter
Uretra
Conducto mesonéfrico

Figura 15-10 Vistas dorsales del desarrollo de la vejiga en las cuales pueden apreciarse las cambiantes relaciones de los conductos mesonéfricos y los uréteres conforme se aproximan e incorporan a la vejiga. En las dos de la derecha, nótese la incorporación de porciones de las paredes de los conductos mesonéfricos en el trígono vesical.



CORRELACIÓN CLÍNICA 15-1

Anomalías congénitas del sistema urinario

Las anomalías del sistema urinario son relativamente frecuentes (3 a 4% de los nacidos vivos). Muchas son asintomáticas y otras sólo se manifiestan tardíamente. En la figura 15-11 se resumen las localizaciones de muchas de las malformaciones más frecuentes del sistema urinario.

Variaciones de los
vasos renales

Tumores

Quistes caudales

Agenesia
Hipoplasia

Enfermedades quísticas

Riñon
supernumerario

Duplicación
del uréter y la pelvis

Malrotación

Ectopia cruzada

Riñon en herradura^

Divertículo

Uréter retrocava y retroarterial

Riñon pélvico

Megauréter

Figura 15-11 Tipos y localizaciones de las anomalías de los ríñones y los uréteres (modificado de Gray SW, Skandalakis JE: *Embryology for surgeons,* Nueva York, 1972, WB Saunders).

CORRELACIÓN CLÍNICA 15-1

Anomalías congénitas del sistema urinario *{continuación)*

AGENESIA RENAL

La agenesia renal es la ausencia uni o bilateral de cualquier tejido renal (figura 15-12 A). La agenesia renal unilateral se ve en cerca del 0,1% de los adultos, en tanto que la bilateral afecta a uno de cada 3.000 a 4.000 recién nacidos. El uréter puede estar presente. Esta anomalía se interpreta por lo general como un defecto de la interacción inductiva entre la yema ureteral y el mesénquima metanefrogénico. La expresión equivoca de las moléculas, como el Pax-2, el WT-1 o el Wnt-4, que son importantes en el desarrollo metanéfrico inicial, es probablemente una de las causas de algunos casos de agenesia renal. Los individuos afectados por agenesia renal unilateral a menudo son asintomáticos, pero es frecuente que el riñon único experimente una hipertrofia compensatoria para mantener una masa funcional normal de tejido renal.

Un bebé que nace con una agenesia renal bilateral muere a los pocos días de nacer. A causa de la falta de diuresis, un rasgo asociado frecuente durante el embarazo es la reducción del líquido amniótico (oligohidramnios). Los bebés que nacen con agenesia renal bilateral muestran la facies de Potter, que se caracteriza por nariz achatada, espacio inter-pupilar amplio, micrognatia, dedos afilados y orejas grandes

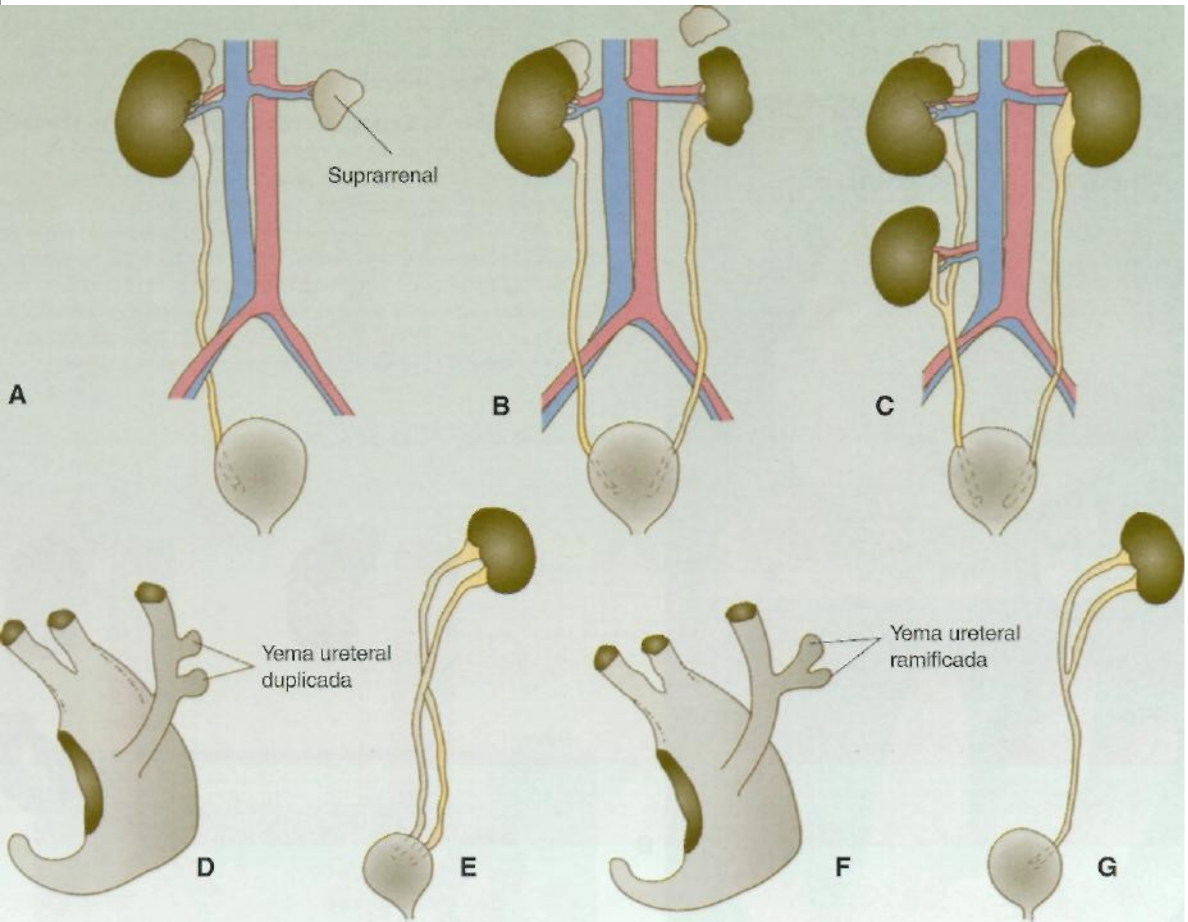


Figura 15-12 Anomalías renales frecuentes. A. Agenesia renal unilateral; el uréter también falta. B. Hipoplasia renal unilateral. C. Riñon supernumerario. D y E. Duplicación completa del uréter, que presumiblemente surge de dos yemas ureteraies separadas. F y G. Duplicación parcial del uréter, que presumiblemente surge de una yema ureteral bifurcada.

Continúa

CORRELACIÓN CLÍNICA 15-1

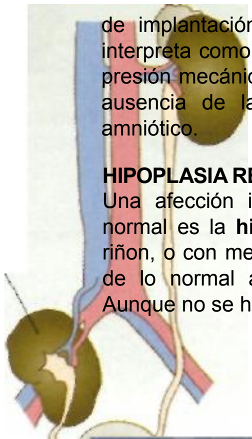
Anomalías congénitas del sistema urinario *(continuación)*

mam

de implantación baja (figura 15-13). La facies de Potter se interpreta como una alteración secundaria como resultado de la presión mecánica ejercida por el útero sobre la cara del feto en ausencia de la normal amortiguación mecánica del líquido amniótico.

HIPOPLASIA RENAL

Una afección intermedia entre la agenesia renal y el riñon normal es la **hipoplasia renal** (figura 15-12 B), en la cual un riñon, o con menor frecuencia los dos, es mucho más pequeño de lo normal aunque puede conservar algo de su función. Aunque no se ha identificado una causa específica para la hipoplasia renal, algunos casos pueden relacionarse con deficiencias en los factores de crecimiento o en sus receptores que son muy activos durante las últimas fases críticas de la metanefrogenesis. Como en el caso de la agenesia renal, es probable que el riñon normal opuesto al riñon hipoplásico experimente una hipertrofia compensatoria.



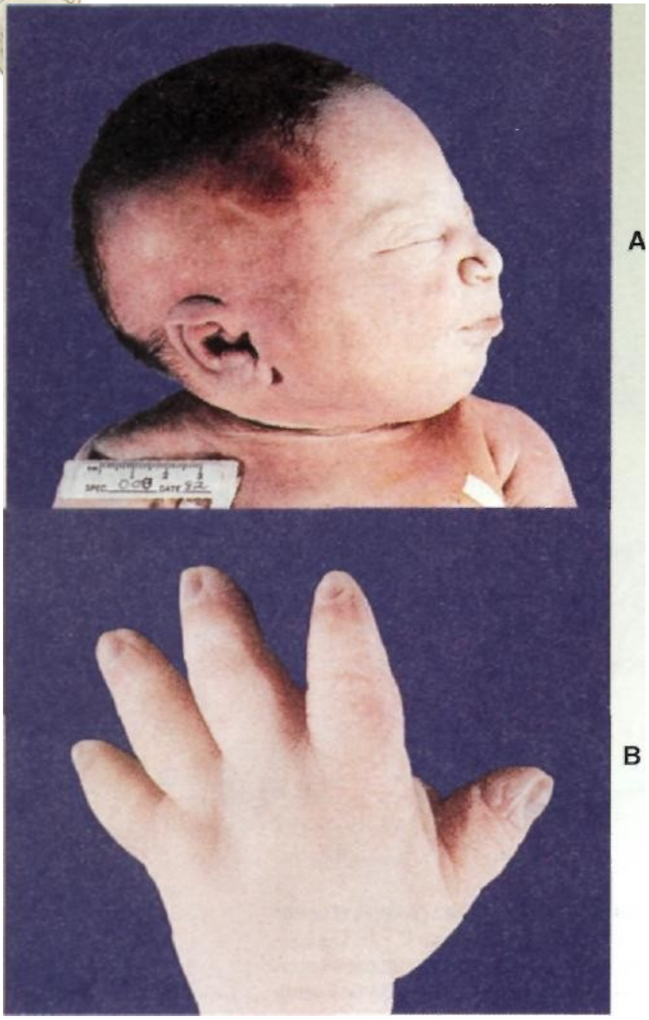


Figura 15-13 A. Facies de Potter, característica de un feto con oligohidramnios. Nótense la nariz achatada y las orejas de implantación baja, B. mano de Potter, con dedos afilados y gruesos (cortesía de M. Barr, Ann Arbor, Michigan).

DUPLICACIONES RENALES

Las duplicaciones renales van desde una duplicación sencilla de la pelvis renal hasta un **riñon supernumerario** separado. Como sucede con los ríñones hipoplásicos, las duplicaciones renales pueden ser asintomaticas, aunque la incidencia de infecciones renales puede ser más alta. También se han descrito muchas variantes en la **duplicación del uréter** (figura 15-12), que suelen atribuirse a la división o a una amplia separación de las ramas de la yema ureteral.

ANOMALÍAS DE LA MIGRACIÓN Y LA ROTACIÓN RENAL

La alteración más frecuente de la migración renal es que un riñon se quede en la **cavidad pélvica** (figura 15-14 A). Por lo general esta alteración también se asocia con la malrotación del riñon, de manera que el hilio renal mira hacia delante en lugar de hacia la línea media. Otra categoría de malformaciones migratorias es la **ectopía cruzada,** en la cual un riñon y su uréter asociado se encuentran en el mismo lado del cuerpo que el otro riñon (figura 15-14 B). En esta alteración el riñon ectópico puede estar fusionado con el normal.

Riñon
pélvico

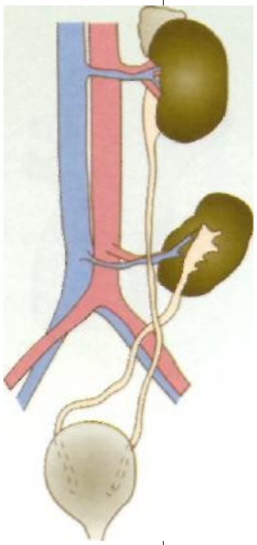
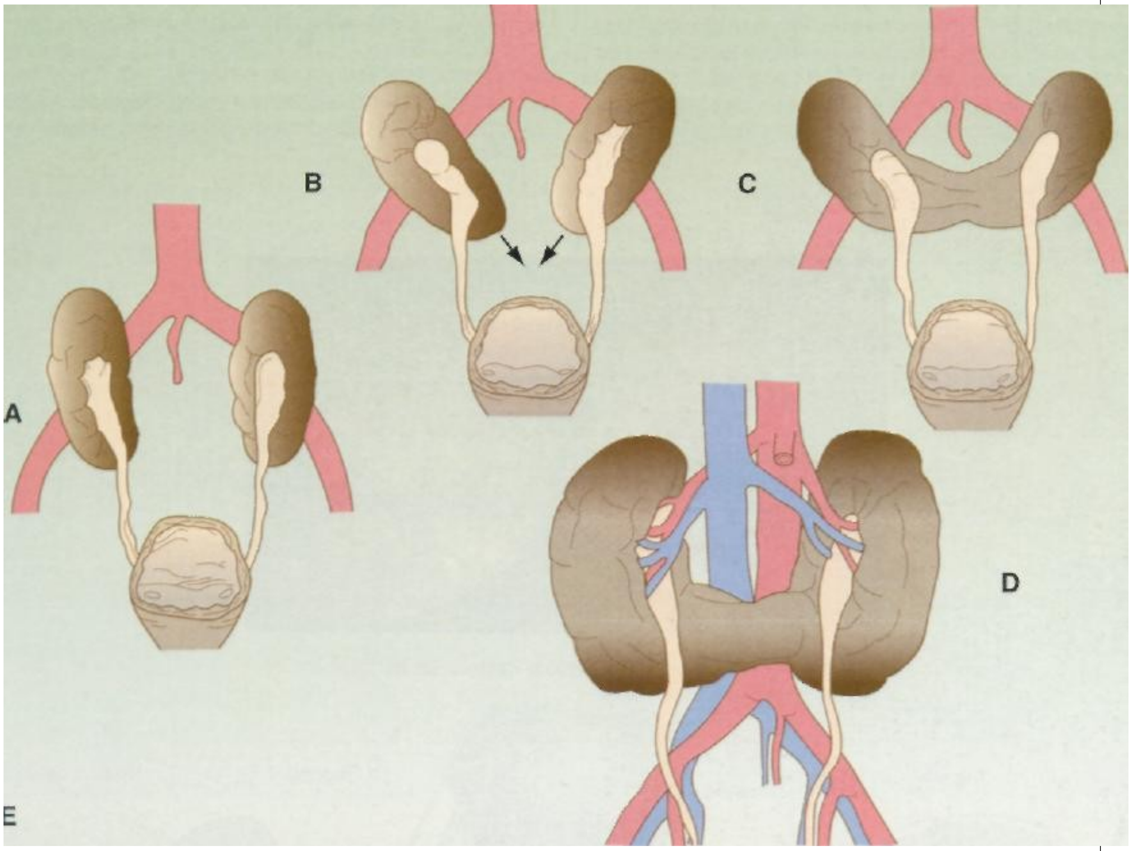


Figura 15-14 Defectos de migración del riñon. A. Riñon pélvico, B. ectopía cruzada. El riñon derecho ha cruzado el riñon izquierdo y ha migrado sólo una parte de la distancia normal.

CORRELACIÓN CLÍNICA 15-1

Anomalías congénitas del sistema urinario *(continuación)*

En la afección conocida como riñon en herradura, que se presenta hasta en uno de cada 400 individuos, los ríñones están fusionados por sus polos inferiores (figura 15-15). Los ríñones en herradura no pueden migrar fuera de la pelvis porque la arteria mesentérica inferior, que se desprende de la aorta, los bloquea. En la mayoría de los casos esta afección es asintomática, pero en ocasiones puede presentarse dolor u obstrucción de los uréteres. Esta enfermedad puede asociarse con malformaciones de otros órganos internos. Los ríñones pélvicos están sujetos a una incidencia mayor de infecciones y de obstrucción uretral.



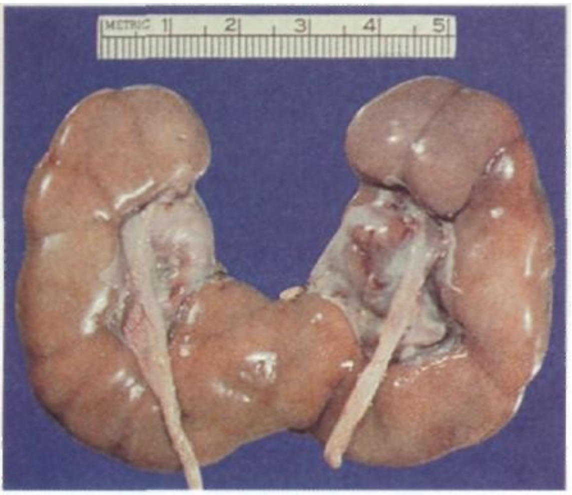


Figura 15-15 Etapas en la formación del riñon en herradura. De la A a la C. conforme los ríñones migran fuera de la pelvis, sus polos caudales se tocan y se fusionan. D. Riñon pélvico en un adulto. Obsérvese la ausencia de rotación de los ríñones, de manera que los uréteres miran hacia delante en vez de hacía la línea media. E. Riñon en herradura (E: fotografía de la Arey-DaPeña Pediatríc Pathology Photographic Collectíon, Human Developmental Anatomy Center, National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC).

Continúa

CORRELACIÓN CLÍNICA 15-1

Anomalías congénitas del sistema urinario *(continuación)*

ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE LAS ARTERIAS RENALES

En lugar de una arteria renal única que se desprende de cada lado de la aorta, son comunes las duplicaciones de las ramas extrarrenales principales de las arterias renales. A causa de la apropiación de las ramas de las arterias segmentarias del mesonefros por el metanefros, en ocasiones no se forme la irrigación arterial principal externa al riñon.

ENFERMEDAD DEL RIÑON POLIQUÍSTICO

La enfermedad del riñon poliquístico congénito, una afección autosómica recesiva observada en los bebés, se manifiesta por la presencia de grandes cantidades de quistes de diferentes tamaños en el parénquima renal (figura 15-16). No se han establecido con claridad ni su origen ni su patogénesis. Según una de las teorías, su causa es la falta de conexión entre la parte tubular de la nefrona y el sistema de los conductos colectores. Otra posible causa es la dilatación de este sistema. En los estudios en ratones afectados por la enfermedad del riñon poliquístico congénito se ha demostrado la defectuosa expresión del factor de crecimiento epidérmico y altos niveles de ciertos productos oncogénicos en los túbulos de los ríñones poliquísticos. Es frecuente encontrar quistes en otros órganos, en especial el hígado y el páncreas, asociados con los ríñones poliquísticos.

ORIFICIOS URETERALES ECTÓPICOS

Los uréteres pueden abrirse en varias localizaciones ectópicas (figura 15-17). Debido al continuo paso de orina a través

■SÜ"

&■ ' ';Ni ■fe\/ *■" 0/ 1

fr v™ ^ •.IH •-.jRflH

-0

Figura 15-16 Ríñones poliquísticos (cortesía de M. Barr, Ann Arbor, Michigan).

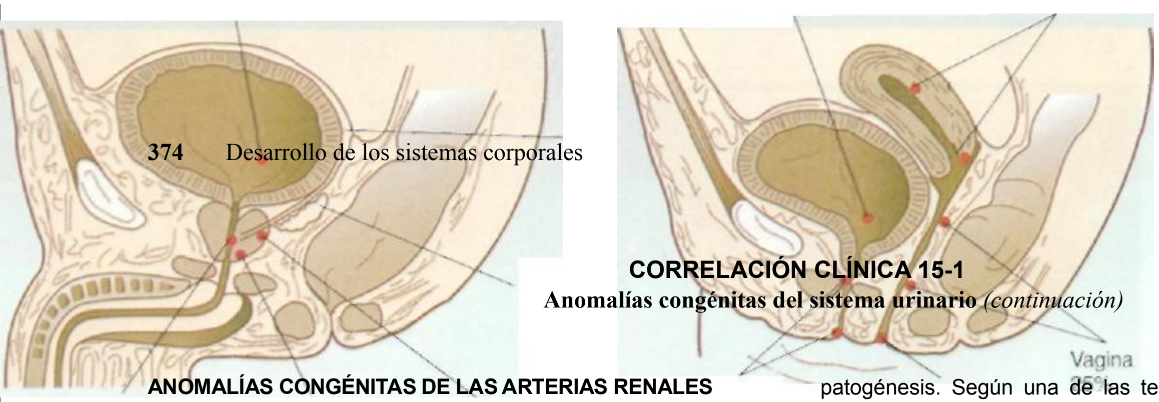


Figura 15-17 Localizaciones comunes de los orificios ureterales ectópicos (modificado de Gray SW, Skandalakis JE: *Embryology for surgeons,* Nueva York, 1972, WBSaunders).

CORRELACIÓN CLÍNICA 15-1

Anomalías congénitas del sistema urinario *(continuación)*

de ellos, estas localizaciones son sintomáticas y casi siempre fáciles de diagnosticar. Su embriogénesis suele atribuirse a orígenes ectópicos en fases embrionarias precoces.

QUISTES, SENOS Y FÍSTULAS DEL URACO

Si algunas partes de la luz de la alantoides no se obliteran, pueden formarse **quistes, senos o fístulas del uraco** (figura 15-18). En el caso de la fístula del uraco, se filtra orina a través del ombligo. Los senos o quistes aunque no sean evidentes en la infancia pueden inflamarse más tardíamente.

EXTROFIA VESICAL

La extrofia vesical es un grave defecto en el cual la vejiga se abre ampliamente en la pared abdominal (figura 15-19). Más que un defecto primario del sistema urinario, suele atribuirse a una insuficiencia del tejido mesodérmico en la formación de la pared ventral del abdomen. Aunque en un comienzo la pared ventral del cuerpo puede estar cubierta de ectodermo, si no tiene mesodermo se rompe, y a continuación degenera la pared anterior de la vejiga. En los varones, la extrofia vesical suele afectar al falo, de lo que resulta una afección denominada **epispadias** (pág. 393).

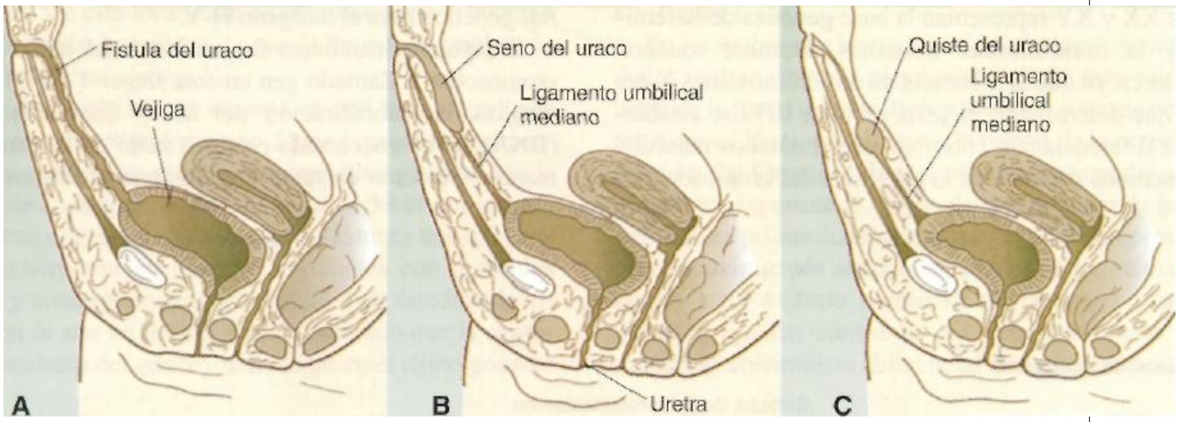


Figura 15-18 Anomalías del uraco. A. Fístula del uraco, B. seno del uraco, C. quiste del uraco.

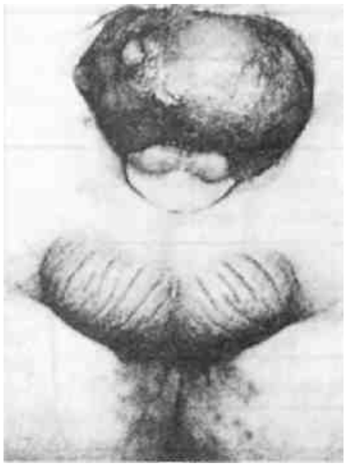


Figura 15-19 Extrofia vesical en un varón recién nacido, donde puede apreciarse la protrusión de la pared posterior de la vejiga a través de un defecto en la pared abdominal inferior. En la base de la vejiga abierta se encuentra un pene anómalo, parcialmente ciego con una uretra abierta (que no se muestra) situada en su superficie dorsal. El escroto es amplio, superficial y está separado del pene (tomado de Crowley LV: *An introduction to clinical embryology,* San Luis, 1974, Mosby).

tiene lugar la diferenciación sexual del cerebro, que influye en el comportamiento.

En algunas circunstancias el sexo genético de un individuo puede ser anulado por factores ambientales de manera que el genotipo y el fenotipo no se correspondan. Un principio general importante es que el desarrollo del fenotipo masculino requiere de la acción de sustancias producidas por el testículo. En ausencia de influencias testiculares específicas o de la capacidad de responder a ellas, el resultado es un fenotipo femenino. Este último es la condición basal, o por defecto, sobre la cual deben actuar las influencias masculinas para producir un fenotipo masculino.

Determinación genética del sexo

Desde 1923 los científicos han reconocido que los pares cromosomas XX y XY representan la base genética de la femineidad y la masculinidad humanas. Durante muchos decenios se creyó que la presencia de dos cromosomas X era el factor que determinaba el sexo, pero en 1959 se estableció que la diferenciación entre los seres humanos masculinos y femeninos depende de la presencia del cromosoma Y.

No obstante, el vínculo entre el cromosoma Y y la determinación del testículo no se había descubierto. Durante las últimas décadas se han propuesto tres candidatos para el **factor de determinación testicular.**

El primero fue el **antígeno H-Y,** un antígeno menor de histocompatibilidad presente en las células de los varones pero no en las de las mujeres. Este antígeno se ha localizado en el brazo corto del cromosoma Y humano. Se ha considerado que es un producto del gen determinante de los testículos en los mamíferos. No obstante, se encontró una cepa de ratones *(Sxr)* que produce machos en ausencia del antígeno H-Y. Se demostró que los ratones *Sxr* tienen una transposición de una región del cromosoma Y hacia el cromosoma X, pero el locus que codifica el antígeno H-Y no estaba incluido. Además, en ciertos varones humanos fenotípicos con genotipo XX se demostró la ausencia del material genético para el antígeno H-Y.

El siguiente candidato fue un locus del brazo corto del cromosoma Y llamado gen en *zincfinger Y (ZFY).* Con las técnicas de hibridización del ácido desoxirribonucleico (DNA), se ha encontrado este gen tanto en los varones humanos XX como en ratones en los que se traspusieron pe-

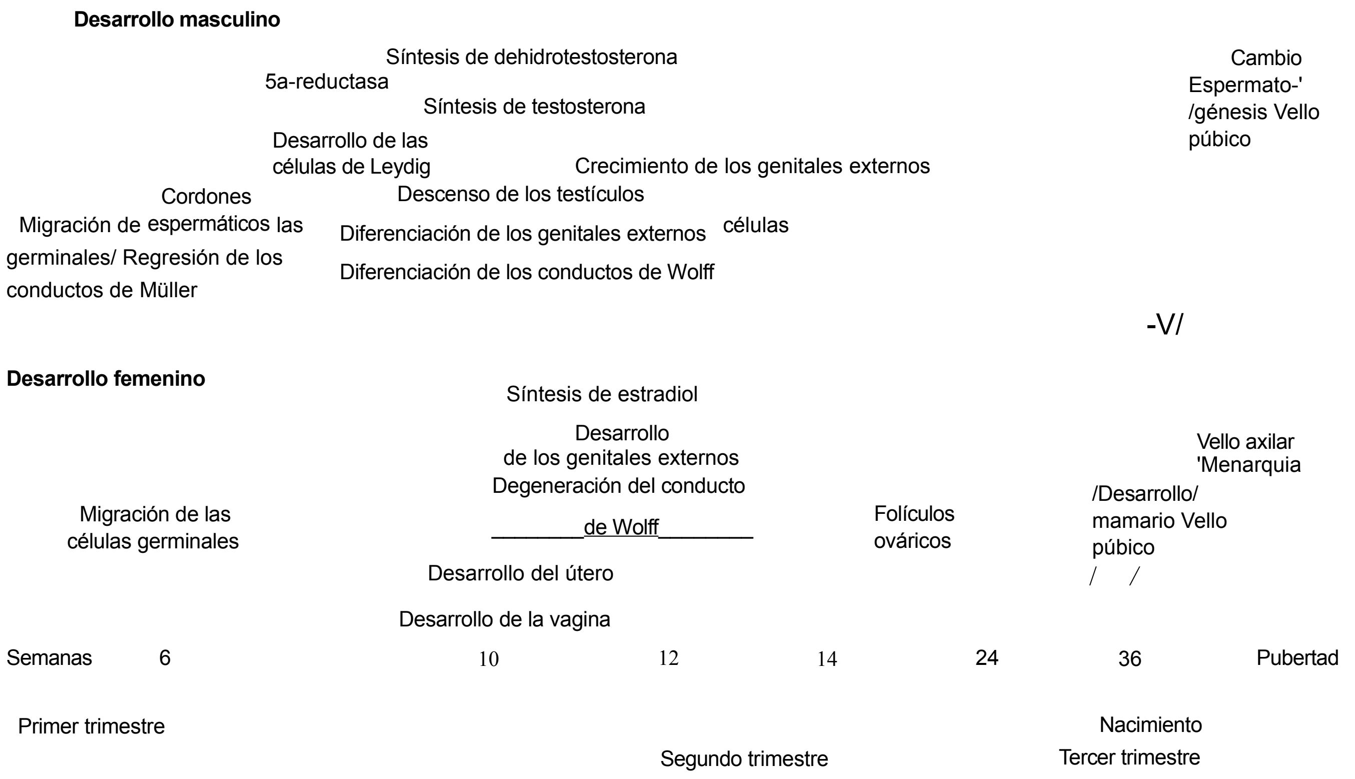

Vello axilar
de voz
Desarrollo masculino
Síntesis de dehidrotestosterona
5a-reductasa
Síntesis de testosterona
Desarrollo de las células de Leydig
Crecimiento de los genitales externos
Cambio
Espermatogénesis
Vello púbico
Cordones espermáticos
Descenso de los testículos
Migración de las células germinales
Regresión de los conductos de Müller
Diferenciación de los genitales externos
células
Diferenciación de los conductos de Wolff
Desarrollo femenino
Síntesis de estradiol
Desarrollo de los genitales externos
Degeneración del conducto de Wolff
Vello axilar
Menarquia
Desarrollo mamario
Vello púbico
Migración de las células germinales
Folículos ováricos
Desarrollo del útero
Desarrollo de la vagina
Semanas
6
10
12
14
24
36
Pubertad
Primer trimestre
Nacimiento
Segundo trimestre
Tercer trimestre

Figura 15-20 Principales acontecimientos en la diferenciación sexual de los embriones humanos masculinos y femeninos.

queños fragmentos de los cromosomas X y Y durante el entrecruzamiento de la meiosis. A la inversa, este gen estaba ausente en algunos fenotipos femeninos XY. No obstante, se encontró que ciertos varones XX carecían del gen, y otros casos muy raros de anomalías en la diferenciación sexual no mostraban una correspondencia entre el fenotipo sexual y la presencia o ausencia esperadas del gen *ZFY.*

El candidato más reciente para el gen de determinación testicular es el llamado **Sry,** que también está localizado en el brazo corto del cromosoma Y en una región de 35 kilobases (figura 15-21). El gen *Sry* codifica una proteína no-histona de 223 aminoácidos que pertenece a la familia de proteínas que contienen una región fijadora de DNA muy conservada de 59 aminoácidos llamada ***high mobility group box.*** Después de que se clonó el gen, se detectó en muchos casos de inversión de sexo, incluidos machos XX sin genes *ZFY.* El gen *Sry* está localizado en el cromosoma Y humano cerca de la región homologa, lo que lo hace susceptible a su traslocación al cromosoma X.

El gen *Sry* también está ausente en una cepa de ratones XY que tienen fenotipo femenino. Otras pruebas experimentales han consitido en producir ratones transgénicos con la inserción de un fragmento de 14 kilobases del cromosoma Y que contiene el gen *Sry.* Muchos de los ratones transgénicos XX se convirtieron en machos fenotípicos con testículos normales y comportamiento masculino. Los estudios de hibridización *in situ* en ratones han demostrado que la expresión del producto del gen *Sry* tiene lugar en el tejido gonadal en momento de la determinación sexual, pero no se expresa en las gónadas de los embriones femeninos.

Migración de las células germinales hacia las gónadas

La detección precoz de las células germinales primordiales en el revestimiento del saco vitelino y su migración hacia las gónadas en los embriones humanos se describen en el capítulo 1. Los estudios descriptivos y experimentales han demostrado que las células germinales primordiales en el ratón pueden detectarse primero en el epiblasto. Estas células pasan por la línea primitiva y a continuación se localizan como un pequeño cúmulo de células en el mesodermo extraembrionario cerca de la base de la alantoides. Después se asocian con el endodermo de la pared posterior del saco vitelino (figura 1-1).

En los embriones humanos las células germinales primordiales migran desde la pared posterior del saco vitelino a lo largo de la pared del intestino posterior y a través del mesenterio dorsal hasta que alcanzan la región de las **crestas genitales** recién formadas. Hay pruebas experimentales que sugieren que las primeras etapas de la migración de las células germinales primordiales hacia las gónadas son posibles gracias a movimientos ameboides activos de las células en respuesta a un sustrato permisivo de la matriz extracelular. También pueden contribuir los desplazamientos tisulares gracias al crecimiento diferencial de la región posterior del

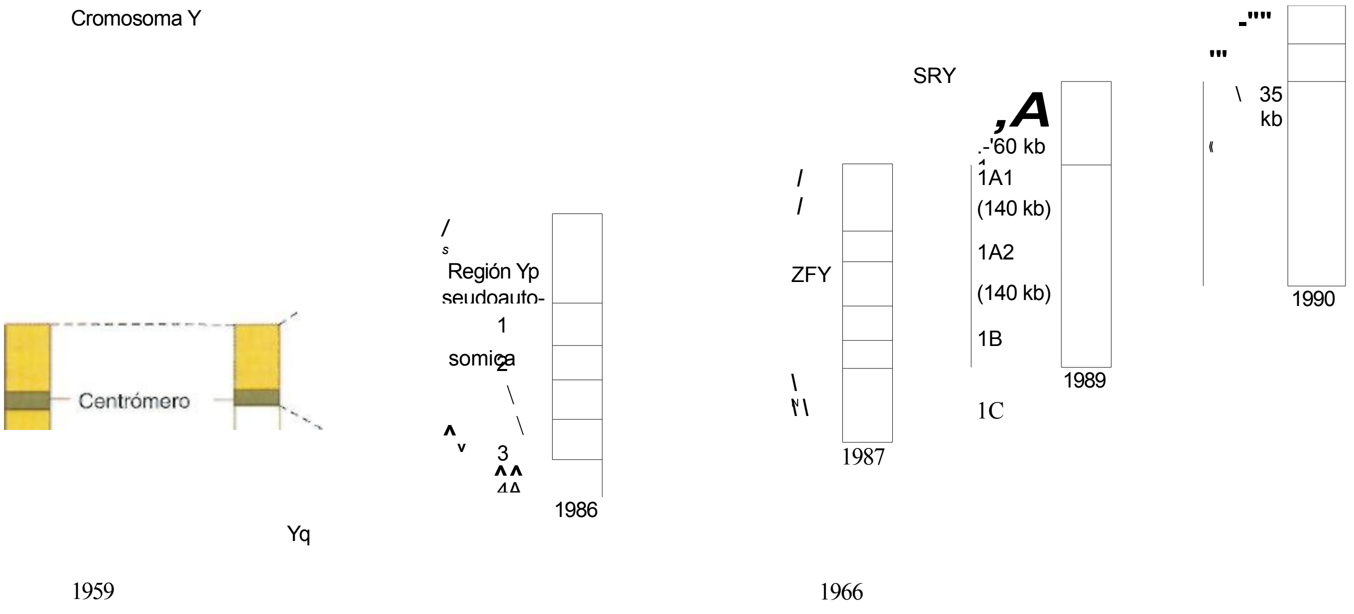


Figura 15-21 Historia del avance de la localización del gen de determinación sexual en el cromosoma Y (modificado de Sultán C era/., *Horm Res* 36:1-3, 1991).

embrión. Durante su migración muchas células germinales primordiales están unidas entre sí mediante largas prolongaciones citoplásmicas. Todavía no se ha determinado cómo estas interconexiones controlan la migración o el asentamiento en las gónadas. Las células germinales migratorias proliferan en respuesta a factores mitogénicos como el **factor inhibidor de la leucemia** y el **factor de crecimiento de los mastocitos** (factor de las células *stem* [madre] o factor de Steel).

Conforme las células germinales se aproximan a las crestas genitales al final de la quinta semana del desarrollo, pueden ser influenciadas por factores quimiotácticos segregados por las gónadas recién formadas. Estas influencias se han demostrado gracias al injerto de tejidos embrionarios (por ejemplo, intestino posterior, que contiene células germinales dispersas) en la cavidad corporal de un embrión huésped. Las células germinales primordiales del injerto se concentran al lado del injerto que se encuentra más cerca de las crestas genitales del huésped o en ocasiones migran desde allí hacia las crestas genitales. Entre mil y dos mil células germinales primordiales entran en las crestas genitales. Una vez allí, su comportamiento migratorio **se** detiene.

Algunas células germinales primordiales siguen trayectos migratorios inapropiados, que las llevan a establecerse en local izaciones extragonadales. Estas células suelen comenzar a desarrollarse como oogonias, sin importar su genotipo, y después se degeneran. Sin embargo, en unos pocos casos pueden persistir en las localizaciones ectópicas, como el mediastino, y dar lugar a **teratomas** (capítulo 1).

Establecimiento **del** sexo gonadal

Origen de las gónadas

Las gónadas se originan en una región alargada de mesoder-mo esteroidogénico situado a lo largo del borde ventrome-dial del mesonefros. Las células de la parte craneal de esta zona se condensan para formar los **primordios adrenocor-ticales,** y las de la parte caudal se convierten en las **crestas genitales,** identificables hacia la quinta semana. Las crestas genitales incipientes se componen de dos poblaciones principales de células: una derivada del **epitelio celómico** y la otra procedente de la **cresta mesonéfrica.** La formación de las crestas genitales requiere de la función de al menos dos genes: el **WT-1,** que también es importante al comienzo de la formación de los riñones (figura 15-3) y el **SF-1** (factor esteroidogénico-1), necesario para el desarrollo tanto de las gónadas como de las glándulas suprarrenales.

Diferenciación de los testículos

Cuando aparecen las crestas genitales, las de los machos y las hembras son indistinguibles desde el punto de vista morfológico (etapa indiferenciada). El patrón general que controla la diferenciación gonadal es que bajo la influencia del gen *Sry* (factor de determinación testicular) en el cromosoma Y, la gónada indiferenciada se convierte en un testículo (figura 15-22). Si no se expresan los productos de este gen, la gónada se diferencia en un ovario.

En los machos, se detectan transcriptos del gen *Sry* sólo en la cresta genital justo al comienzo de la diferenciación del testículo. Ni la expresión de éste gen ni la diferenciación tardía de los testículos dependen de la presencia de células germinales. Los genes que determinan el sexo actúan sobre la porción somática del testículo y no sobre estas células. Todavía queda mucho por averiguar sobre los acontecimientos que llevan desde la expresión del producto del gen *Sry* hasta la diferenciación de los testículos. Hasta ahora las pruebas sugieren que el producto del gen *Sry* actúa ante todo como un interruptor que activa otros genes necesarios para dirigir la diferenciación del testículo. Se desconoce la forma en que las acciones de los genes específicos se relacionan con sucesos morfológicos específicos.

El tiempo es importante en la diferenciación testicular. El testículo se desarrolla antes que el ovario. Las precursoras de las células de Sertoli deben estar preparadas para recibir las señales genéticas para la diferenciación testicular en un determinado momento; si esto no sucede, las células germinales primordiales comienzan a hacer meiosis y la gónada se convierte en un ovario. Al parecer, la diferenciación inicial del testículo depende de una señal procedente del mesonefros. Sin éste, el desarrollo de las estructuras internas (cordones espermáticos) es deficiente.

La morfología de la diferenciación gonadal inicial ha sido materia de controversia, ya que se han propuesto varios tipos de linajes e interacciones celulares. Según datos morfológicos recientes, las crestas genitales aparecen a mitad de la quinta semana gracias a la proliferación de **células del epitelio celómico** a lo largo del borde interno del mesonefros (figura 15-23). Más tarde en la quinta semana las células germinales primordiales entran en la cresta genital incipiente y el epitelio celómico emite unos cordones epiteliales cortos hacia el interior de la gónada. Al comienzo de la sexta semana un grupo de **cordones sexuales primitivos** se forman en la cresta genital, y las células germinales primordiales migran en el interior de ellos. Al parecer, la gónada masculina emite un agente quimioatrayente que estimula la migración desde el mesonefros de células mioi-des que rodean a los cordones sexuales. Además, las células endoteliales y las mioepiteliales que rodean a los vasos mi-gran hacia el interior del testículo procedentes del mesonefros. El tejido ovárico no atrae a estas células.

Hacia la sexta semana los testículos muestran signos de diferenciación. Los cordones sexuales primitivos se agrandan y se definen mejor y se cree que sus células representan los precursores de las células de Sertoli. Conforme los cordones sexuales se diferencian, se separan del epitelio superficial (epitelio germinativo) mediante una densa capa de tejido conectivo llamada **túnica albugínea.** Las porciones más profundas de los cordones sexuales testiculares están en contacto con las formaciones quinta a decimosegunda de las ne-

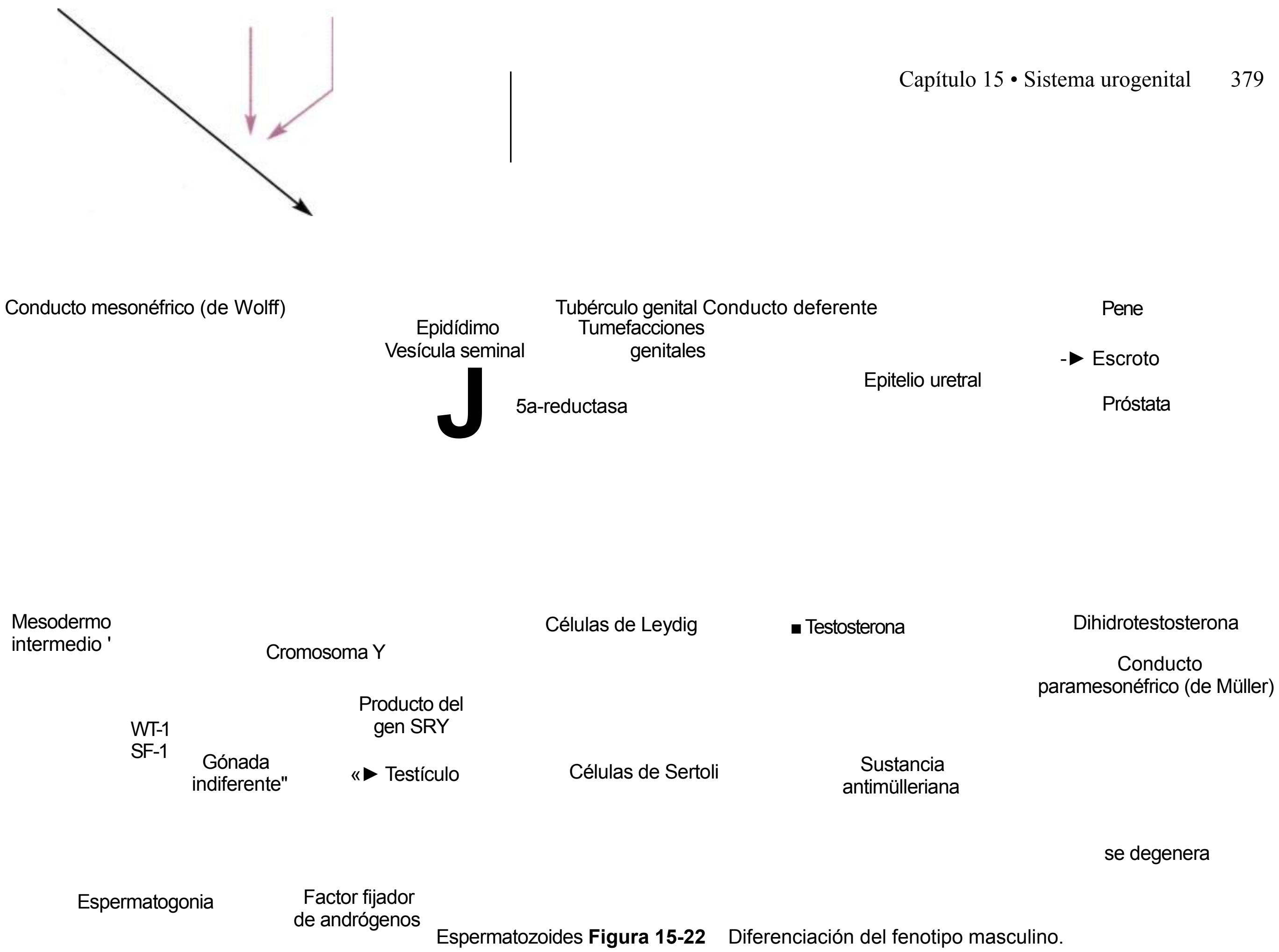

Conducto mesonéfrico (de Wolff)
Epidídimo
Vesícula seminal
Tubérculo genital
Conducto deferente
Tumefacciones genitales
Pene
Escroto
Epitelio uretral
5a-reductasa
Próstata
Mesodermo intermedio
Cromosoma Y
Células de Leydig
Testosterona
Dihidrotestosterona
Conducto paramesonéfrico (de Müller)
Producto del gen SRY
WT-1
SF-1
Gónada indiferente
Testículo
Células de Sertoli
Sustancia antimülleriana
se degenera
Espermatogonia
Factor fijador de andrógenos
Espermatozoides

Figura 15-22 Diferenciación del fenotipo masculino.

fronas mesonéfricas. Las zonas más periféricas de los cordones sexuales testiculares forman los **túbulos seminíferos,** y las porciones centrales adquieren la forma de red y por último dan lugar a la *rete testis.* Al final ésta se une a los **conductillos eferentes,** que derivan de los túbulos mesonéfricos. Durante los primeros dos meses del desarrollo, las **células de Leydig** no son identificables en el testículo embrionario. Aparecen durante la octava semana y pronto comienzan a sintetizar hormonas androgénicas (testosterona y androstenediona). Esta actividad endocrina es importante porque la diferenciación del sistema de conductos sexuales masculinos y de los genitales externos depende de las hormonas sexuales producidas por el testículo fetal. Las células de Leydig fetales secretan sus productos hormonales justamente en el período durante el cual tiene lugar la diferenciación de los conductos genitales y que son sensibles a las hormonas (semanas 9 a 14). Después de las semanas 17 y 18, las células de Leydig experimentan una involución gradual y sólo reaparecen en la pubertad, cuando estimulan la espermatogénesis. Las células de Leydig fetales pueden considerarse como una isoforma celular que más adelante es remplazada por la forma definitiva adulta de las células. Hacia las ocho semanas las células de Sertoli embrionarias producen la **sustancia antimülleriana** (pág. 381), que también desempeña un importante papel en la formación del sistema de conductos sexuales porque provoca la involución de los precursores de los conductos genitales femeninos.

Al final de la vida embrionaria y en los períodos fetal y posnatal, las células germinales primordiales del testículo se dividen lentamente por mitosis, pero las células de Sertoli fetales son insensibles a los andrógenos y no maduran. El testículo embrionario parece segregar un **factor inhibidor de la meiosis,** pero no se ha logrado aislar o caracterizar un factor de este tipo. El ambiente del testículo sólo se vuelve favorable a la meiosis y la espermatogénesis después de la pubertad.

Diferenciación del ovario

En ausencia de las señales específicas de diferenciación testicular, las gónadas acaban convirtiéndose en ovarios. En contraste con los testículos, la presencia de células germinales viables es esencial para la diferenciación ovárica; si tales células no llegan a las crestas genitales o si son anómalas (por ejemplo, XO) y se degeneran, la gónada se retrae y el resultado son **cintillas ováricas** (ovarios vestigiales)

Después de que las células germinales primordiales han llegado al futuro ovario, permanecen concentradas en la re-

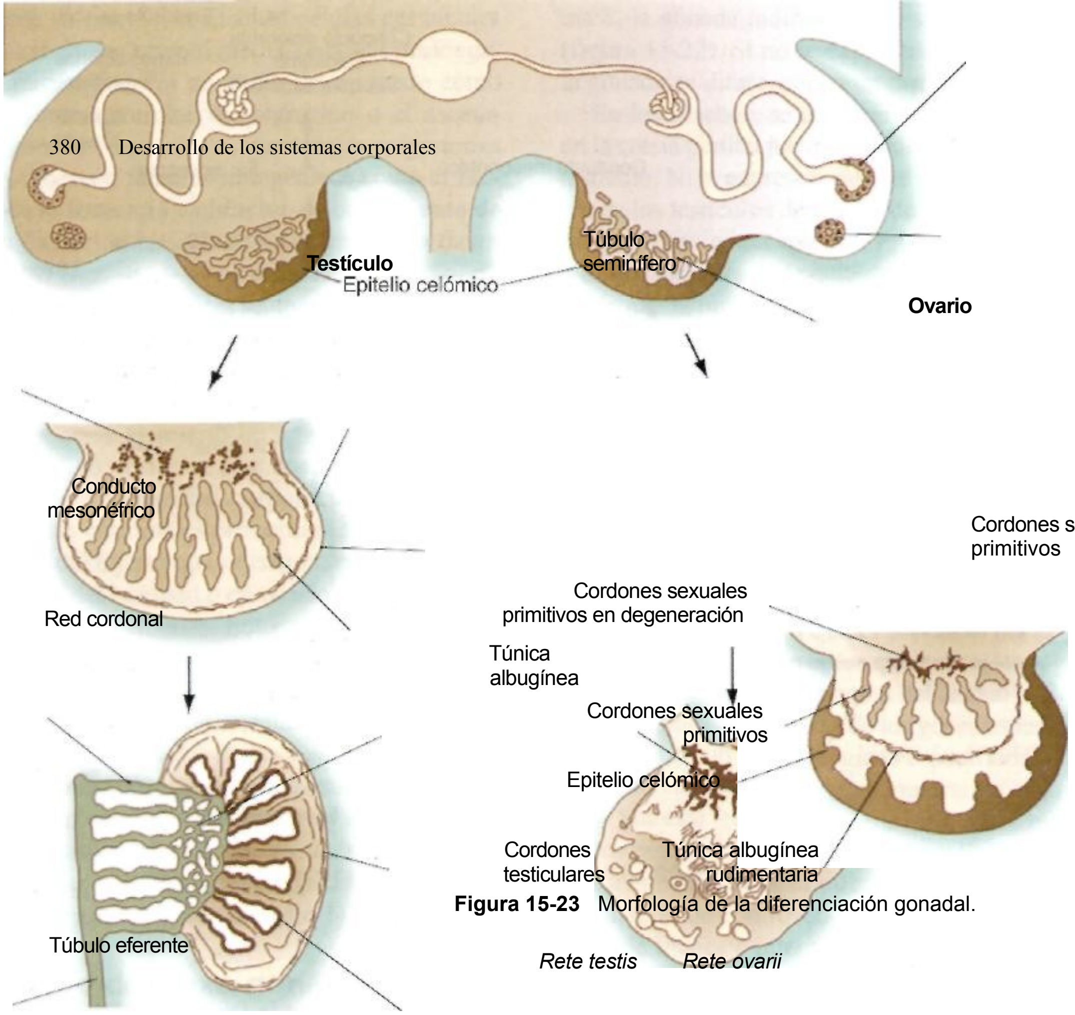


Figura 15-23 Morfología de la diferenciación gonadal.

Testículo
Epitelio celómico
Túbulo seminífero
Ovario
Conducto mesonéfrico
Conducto paramesonéfrico
Cordones sexuales primitivos
Conducto mesonéfrico
Red cordonal
Cordones sexuales primitivos en degeneración
Túnica albugínea
Cordones sexuales primitivos
Epitelio celómico
Folículos primordiales
Cordones testiculares
Túnica albugínea rudimentaria
Túbulo eferente
Rete testis
Rete ovarii
Túnica albugínea

gión corticomedular externa o cerca del límite de la misma.

Al igual que el testículo, el ovario contiene cordones sexuales primitivos en la región medular, pero no están tan bien desarrollados como los de los testículos. El origen de las células que forman los folículos ováricos no se ha determinado. Se han propuesto tres lugares de origen para las células del epitelio folicular: 1) el epitelio celómico (cordones sexuales secundarios), 2) los cordones sexuales primitivos de origen mesonéfrico y 3) una combinación de los dos. La última posibilidad concuerda con la presencia de dos tipos diferentes de células -claras y oscuras- en el epitelio folicular inicial.

Las células germinales primarias, ahora llamadas **oogonias,** proliferan por mitosis desde el momento que entran en la gónada hasta el inicio del cuarto mes de gestación. Entonces, algunas oogonias de la región medular interna del ovario entran en la profase de la primera división meiótica, posiblemente bajo la influencia de un factor estimulante de la meiosis que procede del mesonefros. Esta influencia puede estar asociada con cúmulos de epitelio derivados del mesonefros llamados ***rete ovarii*** medular. Las oogonias en meiosis, ahora llamadas **oocitos,** se asocian con células foliculares y forman los **folículos primordiales** (figura 1-5). Entre tanto, las oogonias de la región cortical del ovario continúan dividiéndose por mitosis. Las oogonias y los oocitos primarios están unidos por puentes citoplásmicos intercelulares que pueden intervenir en la sincronización de su desarrollo. Hacia la semana 22, el desarrollo folicular está bastante avanzado en todo el ovario. Los oocitos continúan en meiosis hasta que alcanzan la etapa de diplotene de la profase de la primera división meiótica. Entonces se detiene la meiosis y los oocitos permanecen en esta etapa hasta que desaparece el bloqueo. En el adulto esto sucede en los oocitos individuales unos pocos días antes de la ovulación. En las mujeres premenopáusicas, pueden haber pasado hasta 50 años desde que estos oocitos entraron en el bloqueo meiótico durante la vida embrionaria.

En el ovario fetal se forma una delgada túnica albugínea, casi imperceptible, en la unión corticomedular. La corteza del ovario es el componente dominante y contiene la mayoría de los oocitos. La médula se llena con tejido conectivo y vasos sanguíneos que producen del mesonefros. El testículo, por otra parte, se caracteriza por el predominio del componente medular situado bajo una evidente túnica albugínea.

El ovario en desarrollo no mantiene una relación con el mesonefros. Normalmente, los túbulos mesonéfricos del embrión femenino se degeneran, y sólo dejan unos pocos restos (tabla 15-1).

SISTEMA DE LOS CONDUCTOS SEXUALES

A semejanza de las gónadas, los conductos sexuales pasan por una primera etapa indiferenciada. Conforme los testículos fetales comienzan a funcionar en el varón, sus productos de secreción actúan sobre los conductos indiferenciados, lo que hace que algunos componentes del sistema de conductos se desarrollen más y otros involucionen. En las mujeres la ausencia de productos de secreción testicular da como resultado el mantenimiento de las estructuras que involucio-nan y la involución de las que persisten en el varón.

Fase indiferenciada del sistema de conductos sexuales

El sistema indiferente de conductos sexuales consta de los **conductos mesonéfricos (de Wolff) y** los **conductos paramesonéfricos (de Müller)** (figura 15-24). Los conductos paramesonéfricos aparecen entre los 44 y los 48 días de gestación como invaginaciones longitudinales del epitelio de superficie a lo largo de la cresta mesonéfrica lateral a los conductos mesonéfricos. Las invaginaciones pronto se convierten en cordones epiteliales, que crecen en dirección caudal y terminan en el seno urogenital entre los extremos de los conductos mesonéfricos sin abrirse en el seno. A continuación, estos cordones adquieren luz en dirección cráneo-caudal. El extremo craneal de cada conducto paramesonéfri-co se abre a la cavidad celómica como una estructura parecida a un embudo. El destino de los conductos genitales indiferenciados depende del género de la gónada.

Sistema de conductos sexuales masculinos

El desarrollo del sistema de conductos sexuales en el varón depende de la secreción del testículo. Bajo la influencia de la **sustancia antimülleriana,** una glucoproteína de la familia del factor (3 de transformación del crecimiento segregada por las células de Sertoli del testículo a las ocho semanas de gestación, los conductos paramesonéfricos degeneran y sólo quedan unos restos de sus extremos caudales y craneales (figuras 15-25 y 15-26 y tabla 15-1). La sustancia antimülleriana no parece actuar directamente sobre el epitelio de los conductos paramesonéfricos sino que actúa sobre el mesén-quima que los rodea. Estas células mesenquimatosas expresan un gen que codifica un receptor fijo de membrana de serina/treonincinasa que fija la sustancia inhibitoria antimülleriana. Bajo su influencia, las células del mesénquima circundante instruyen a las células epiteliales del conducto de Müller para que involucionen.

Tabla 15-1 Paralelismo entre los sistemas urogenitales masculino y femenino

Estructura indiferenciada	**Derivado** masculino	**Derivado femenino**
Cresta genital	Testículo	Ovario
Células germinales primordiales	Espermatozoides	Óvulos
Cordones sexuales	Túbulos seminíferos (células de Sertoli)	Células foliculares
Túbulos mesonéfricos	Conductillos eferentes Paradídimo	Epoóforo Paroóforo
Conductos mesonéfricos (de Wolff)	Apéndice del epidídimo Conducto epididimario Conducto deferente Conducto eyaculador	Apéndice del ovario Conducto de Gartner
Conductos paramesonéfricos (de Müller)	Apéndice del testículo Utrículo prostético	Trompas uterinas (de Falopio) Útero Tercio superior de la vagina
Seno urogenital definitivo (parte inferior)	Uretra peneana	Dos tercios inferiores de la vagina Vestíbulo vaginal
Seno urogenital incipiente (parte superior)	Vejiga Uretra prostética	Vejiga Uretra
Tubérculo genital	Pene	Clítoris
Pliegues genitales	Suelo de la uretra peneana	Labios menores
Tumefacciones genitales	Escroto	Labios mayores

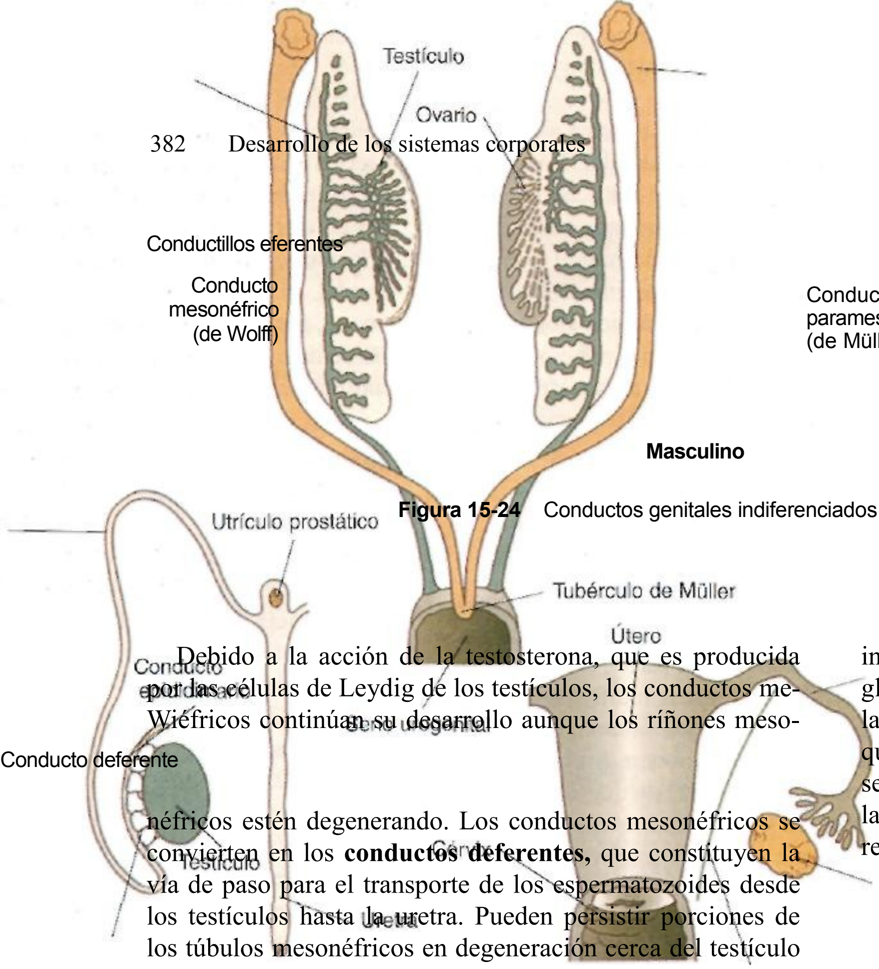

Testículo
Ovario
Utrículo prostático
Tubérculo de Müller
Útero
Conducto epididimario
Seno urogenital
Testículo
Cérvix
Uretra
Conductillos eferentes
Conducto mesonéfrico (de Wolff)
Conducto de Gartner
Conducto paramesonéfrico (de Müller)
Ovario
Masculino
Femenino
Conducto deferente
Trompa uterina (de Falopio)

Figura 15-24 Conductos genitales indiferenciados aproximadamente a las 6 semanas.

Debido a la acción de la testosterona, que es producida por las células de Leydig de los testículos, los conductos mesonéfricos continúan su desarrollo aunque los riñones mesonéfricos estén degenerando. Los conductos mesonéfricos se convierten en los **conductos deferentes,** que constituyen la vía de paso para el transporte de los espermatozoides desde los testículos hasta la uretra. Pueden persistir porciones de los túbulos mesonéfricos en degeneración cerca del testículo formando el **paradídimo.**

La formación de las glándulas sexuales accesorias -las **vesículas seminales,** la **próstata y** las **glándulas bulbouretrales** (figura 15-27)- está asociada con el desarrollo del sistema de conductos genitales masculinos (tanto el conducto deferente como la uretra). Estas glándulas surgen como evaginaciones epiteliales que se desprenden de sus respectivos conductos (las vesículas seminales del conducto deferente y las otras de la uretra), y su formación implica interacciones epitelio-mesénquima similares a las de otras glándulas. Además, estas glándulas dependen de la estimulación androgénica para su desarrollo. En las células mesenquimatosas aparecen receptores a los andrógenos y parecen ser las dianas primarias de las hormonas androgénicas circulantes (en esta etapa las células epiteliales no tienen receptores de andrógenos). Después de ser estimuladas por los andrógenos, las células mesenquimatosas actúan sobre el epitelio asociado mediante un efecto paracrino local de los factores de crecimiento, que hacen que se diferencien con sus características glandulares específicas.

En la próstata en desarrollo el mesénquima urogenital actúa sobre los brotes epiteliales del endodermo del seno urogenital situados justo por debajo de la vejiga. El mesénquima induce la formación de conductos epiteliales, regula la proliferación del epitelio y la expresión de los receptores de andrógenos en éste, y estimula la síntesis de proteínas específicas de la próstata. A la inversa, el epitelio prostético en desarrollo induce al mesénquima que lo rodea a que se diferencie en células musculares lisas.

En experimentos de recombinación de tejidos en los que se combinó mesodermo glandular de ratones afectados por el **síndrome de feminización testicular** (ausencia de receptores de testosterona cuyo resultado es la falta de respuesta a esta hormona) con epitelio normal, no se produjo la diferenciación del epitelio; se demostró asi que el componente mesodérmico del primordio glandular es la diana hormonal. Al contrario, cuando se combinó mesodermo glandular normal con epitelio de animales afectados por el síndrome de feminización testicular, el desarrollo fue normal.

En el embrión los tejidos que rodean al seno urogenital sintetizan una enzima **(5-alfa-reductasa)** que convierte la testosterona en dihidrotestosterona. Mediante los receptores apropiados de cualquiera de las formas de la testosterona, éstas actúan y diferencian los tejidos del tracto reproductor masculino (figura 15-28).

Sistema de conductos sexuales femeninos

Si hay ovarios presentes o si las gónadas están ausentes o son disgénicas, el sistema de conductos sexuales se diferencia hacia el fenotipo femenino. En ausencia de la testosterona producida por los testículos, los conductos mesonefricos involucionan y sólo dejan vestigios rudimentarios (tabla 15-1). En contraste, la ausencia de la sustancia antimülleriana permite que los conductos paramesonéfricos (de Müller) continúen desarrollándose y se conviertan en las principales estructuras del tracto reproductor femenino (figura 15-29). Las porciones craneales de los conductos paramesonéfricos se convierten en las trompas de Falopio, cuyos orificios craneales abiertos en la cavidad celómica persisten como las fimbrias. Hacia sus extremos caudales los conductos paramesonéfricos comienzan a aproximarse a la línea media y cruzan ventralmente a los conductos mesonefricos. Este cruce y y la posterior fusión en la línea media tienen su origen en el desplazamiento medial de toda la cresta urogenital (fi-

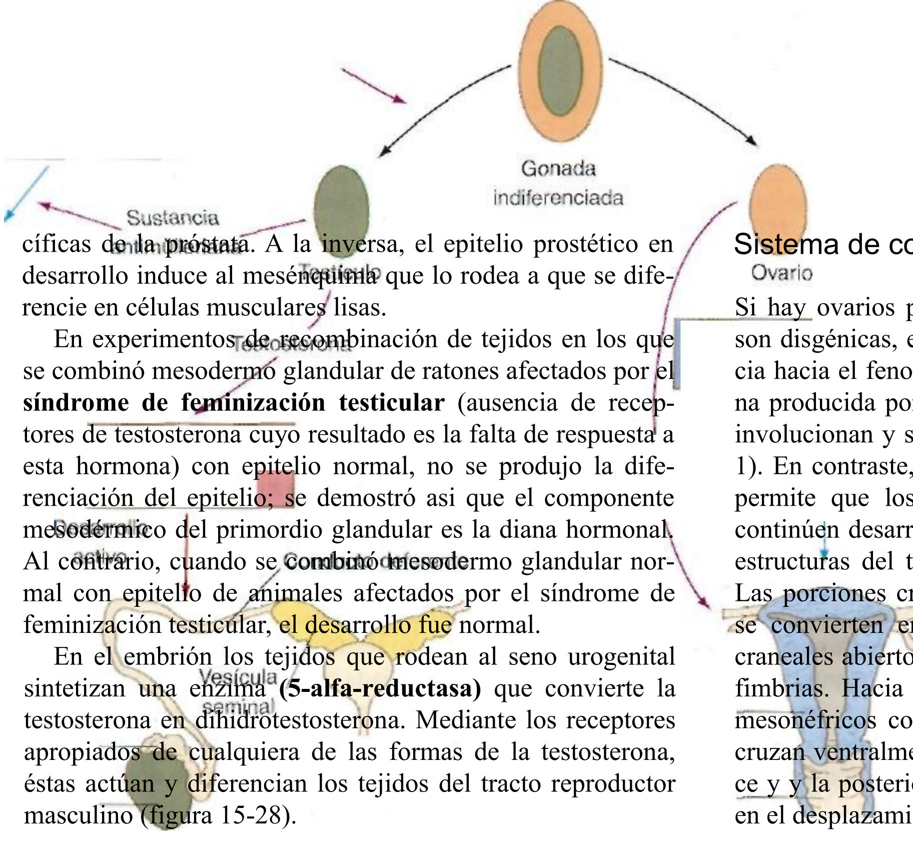

Gonada indiferenciada
Sustancia antimülleriana
Testículo
Testosterona
Ovario
Vesícula seminal
Cromosoma Y
Conductos
Producto del gen
Conductos paramesonéfricos (de Müller)
J
mesonefricos (de Wolff)
Regresión activa
gónada ausente
Conductos paramesonéfricos (de Müller)
Conductos mesonefricos (de Wolff)
Desarrollo pasivo
Soporte estrogénico tardío
Regresión pasiva
Trompa uterina (de Falopio)
Útero
Epidídimo
Testículo
Tercio superior de la vagina
Ovario

Figura 15-25 Factores implicados en la diferenciación sexual del tracto genital (tomado de Hutson JM *et al.* En Burger H, deKrester D, ed.: *The testis,* 2a. ed., Nueva York, 1989, Raven, págs. 143-179).

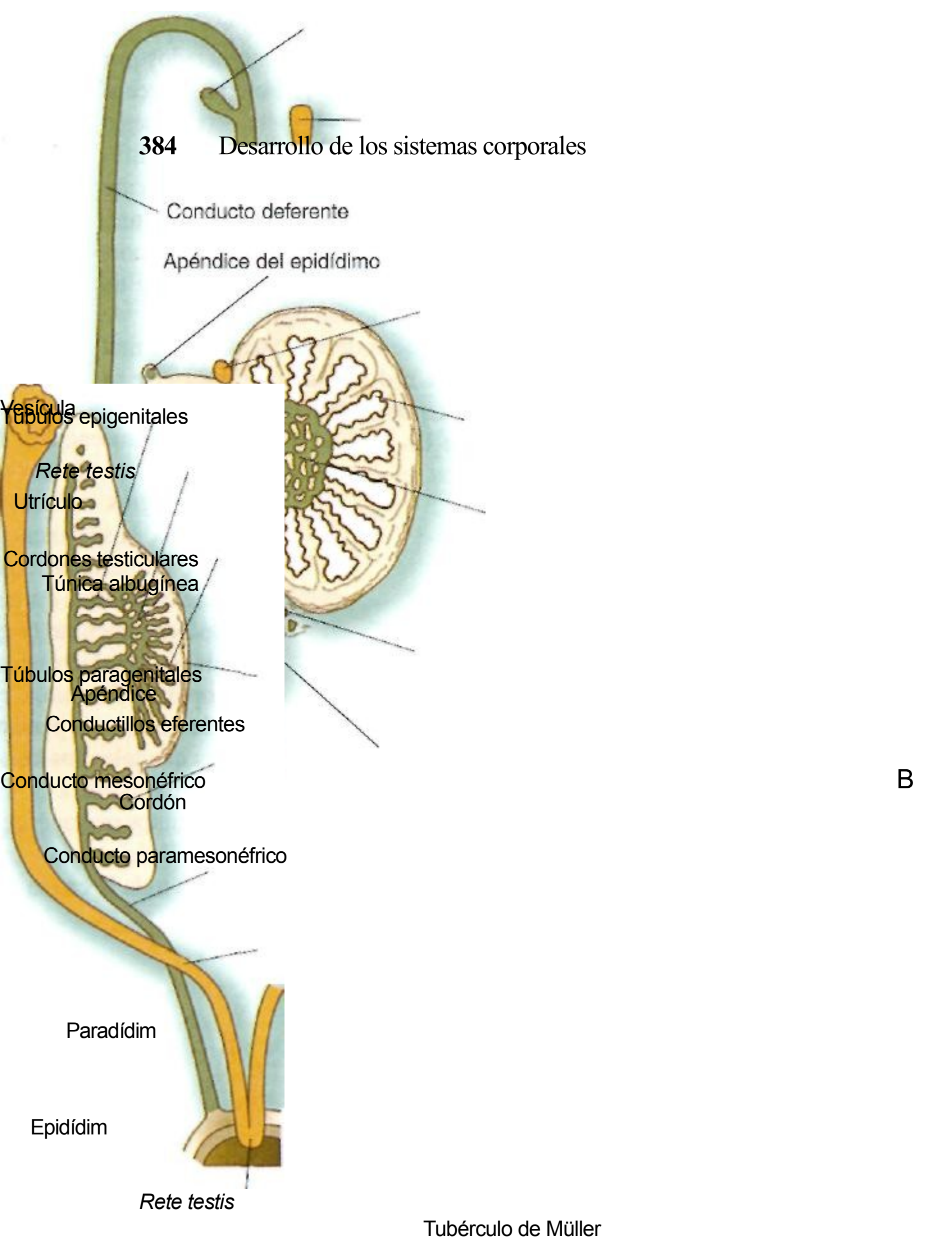

Conducto deferente
Apéndice del epidídimo
Vesícula
Túbulos epigenitales
Rete testis
Utrículo
Cordones testiculares
Túnica albugínea
Túbulos paragenitales
Apéndice
Conductillos eferentes
Conducto mesonéfrico
Cordón
Conducto paramesonéfrico
Paradídim
Epidídim
Rete testis
Tubérculo de Müller
B

Figura 15-26 Desarrollo del sistema de conductos genitales masculinos. A. Al final del segundo **mes,** B. al final del período fetal (modificado de Sadler T: *Langman's medical embryology,* 6a. ed., Baltimore, 1990, Williams & Wilkins).

gura 15-30). La zona de fusión de los conductos paramesonéfricos en la línea media dará lugar al útero, y el tejido de la cresta que se desplaza con ellos forma el **ligamento redondo del útero.**

La formación de la vagina no está aclarada, y se han propuesto varias explicaciones para su origen. Una hipótesis muy conlún, plantea que los conductos paramesonéfricos al fusionarse dan lugar al tercio superior de la vagina, y el tejido epitelial del **tubérculo de Müller (lámina uterovaginal)** se ahueca para formar los dos tercios inferiores (figura 15-31). En época más reciente, varias investigaciones han sugerido que las porciones más caudales de los conductos mesonéfricos participan en la formación de la vagina ya sea mediante una contribución directa de células a sus paredes, o mediante una acción inductiva sobre el tejido paramesonéfrico. El desarrollo completo del tracto reproductor femenino depende de las hormonas estrogénicas segregadas por los ovarios fetales.

Descenso de las gónadas

Descenso de los testículos

Los testículos no permanecen en su lugar de origen; migran desde su locahzación intrabdominal hacia el escroto (figura 15-32). A semejanza de los riñones, los testículos son estructuras retroperitoneales y su descenso se produce por detrás del epitelio peritoneal.

El descenso testicular se ha dividido en tres fases: la primera está asociada con el crecimiento de los testículos y la regresión concomitante de los riñones mesonéfricos. Esto causa algo de desplazamiento caudal de los testículos. La segunda fase, que suele denominarse **descenso transabdominal,** lleva a los testículos por debajo del nivel del anillo inguinal pero no hasta el escroto. El control de esta fase se ha atribuido a la sustancia antimülleriana y a la regresión de los conductos paramesonéfricos. Esta fase implica tanto la acción de la testosterona como la dirección del **ligamento**

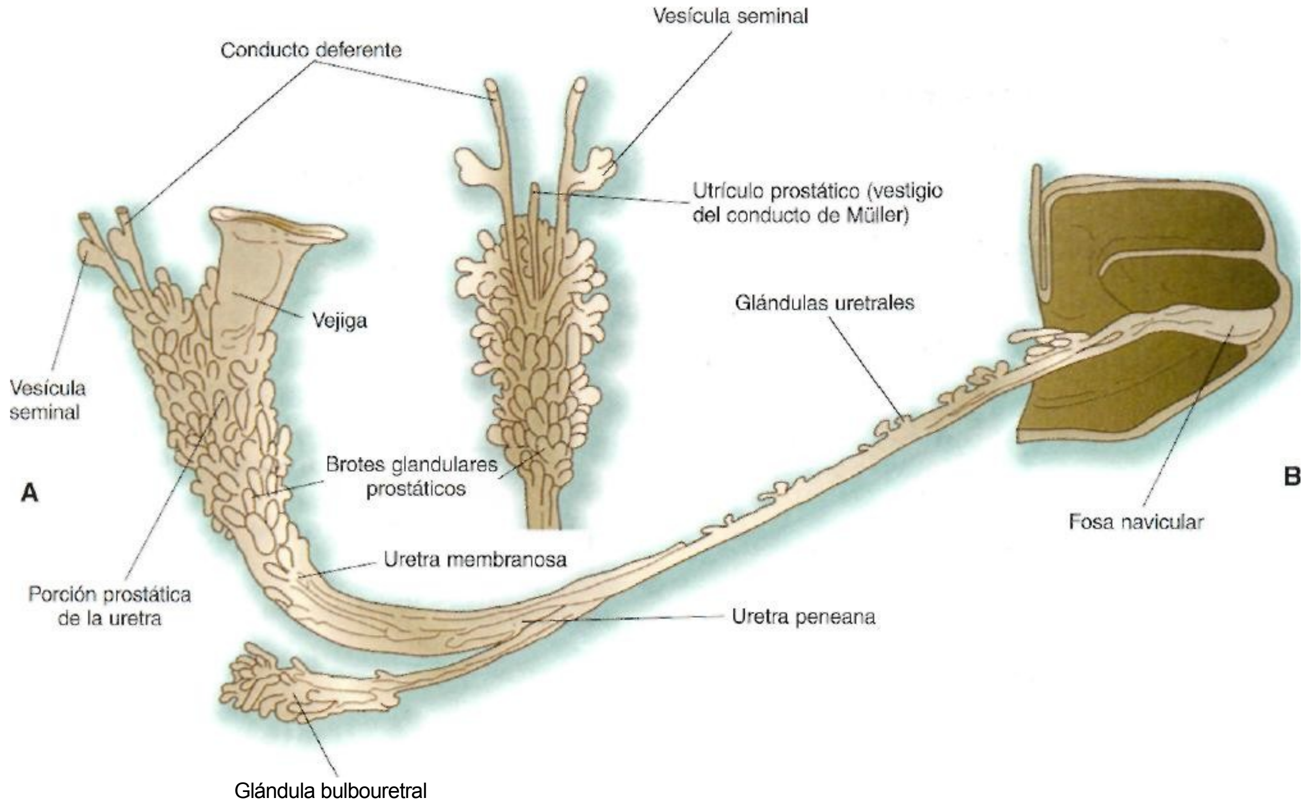

Vesícula seminal
Conducto deferente
Utrículo prostático (vestigio del conducto de Müller)
Glándulas uretrales
Vejiga
Vesícula seminal
A
Brotes glandulares prostáticos
B
Fosa navicular
Uretra membranosa
Porción prostática de la uretra
Uretra peneana
Glándula bulbouretral

Figura 15-27 Desarrollo de la uretra masculina y las glándulas sexuales accesorias en un embrión de aproximadamente 16 semanas. A. Vista lateral. B. vista dorsal de la región prostética (tomado de Didusch. En Johnson FP: *J Urol* 4:447-502, 1920).

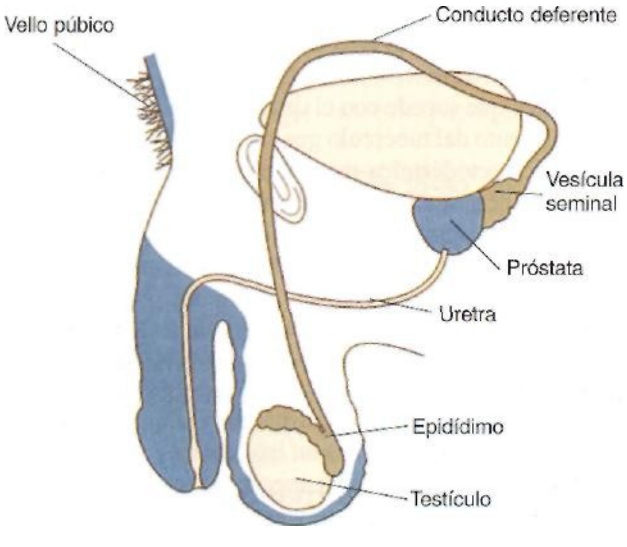

Vello púbico
Conducto deferente
Vesícula seminal
Próstata
Uretra
Epidídimo
Testículo

Figura 15-28 Regiones del tracto reproductor masculino sensibles a la testosterona *(marrón)* y a la dihidrotestosterona *{azul).*

inguinal del mesonefros, que en un desarrollo posterior se llamará **gubernáculo.** Aún no se ha dilucidado si el gubernáculo tira activamente del testículo hacia el escroto o si sólo actúa fijándolo mientras los demás tejidos crecen. El descenso testicular comienza al séptimo mes y es probable que todavía no esté completo en elmomento del nacimiento. Conforme desciende hacia el escroto, el testículo se desliza por detrás de una extensión de la cavidad peritoneal, el **proceso vaginal** (figura 15-32 C). Aunque esta cavidad se cierra en su mayor parte durante el desarrollo y maduración de los testículos, permanece como un posible punto débil desde el punto de vista mecánico. Con el pujo puede abrirse y permitir la hernia del intestino hacia el escroto.

Descenso de los ovarios

Si bien no lo hacen de forma tan evidente como los testículos, los ovarios también experimentan un claro desplazamiento caudal de su posición. Al tiempo que crecen y cruzan los conductos paramesonéfricos, los ovarios se desplazan en

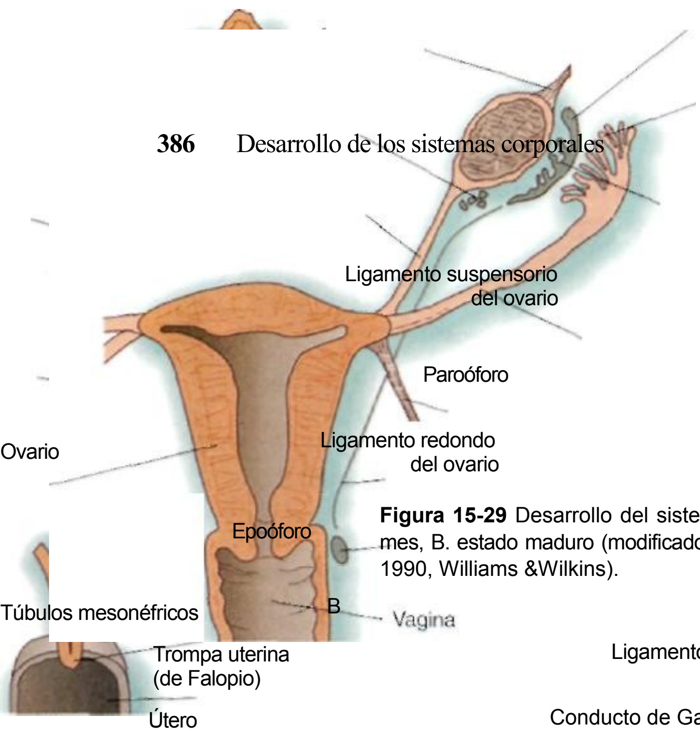

Conducto paramesonéfrico
Apéndice del ovario
Ligamento suspensorio del ovario
Hidátide de Morgagni
Paroóforo
Ovario
Ligamento redondo del ovario
Epoóforo
Túbulos mesonéfricos
B
Vagina
Trompa uterina (de Falopio)
Ligamento redondo uterino
Útero
Conducto de Gartner
Quiste de Gartner
Conducto mesonéfrico
Tubérculo de müller
Seno urogenital

Figura 15-29 Desarrollo del sistema de conductos genitales femeninos. A. Al final del segundo mes, B. estado maduro (modificado de Sadler T: *Langman's medical embryology,* 6a. ed., Baltimore, 1990, Williams &Wilkins).

dirección caudal y lateral. Su posición es mantenida por dos ligamentos, que son restos de estructuras asociadas con el mesonefros. En dirección craneal se encuentra el **ligamento diafragmático del mesonefros,** que se convierte en el **ligamento suspensorio del ovario** (infundíbulo-pélvico). La porción superior del ligamento inguinal (a la cual algunos autores llaman *ligamento gonadal caudal)* se convierte en el **ligamento redondo del ovario** (útero-ovárico), y la porción inferior del ligamento inguinal se transforma en el **ligamento redondo del útero** (figura 15-29). Los extremos más caudales de los ligamentos redondos del útero terminan confundidos con el tejido conectivo denso de la fascia de los labios mayores.

GENITALES EXTERNOS

Etapa indiferenciada

Los genitales externos se derivan de un complejo de tejido mesodérmico localizado alrededor de la cloaca. Precozmente, por delante de la depresión del proctodeo y en la línea media se forma una elevación denominada **eminencia genital.** Esta estructura pronto se transforma en el prominente **tubérculo genital** (figura 15-33), que está flanqueado por un par de **pliegues genitales** que se extienden hacia el proctodeo. En situación algo lateral a éstos se encuentra el par de **engrosamientos genitales** (figura 15-34). Cuando la membrana genital se rompe durante la octava semana, el **seno urogenital** se abre directamente al exterior entre los pliegues genitales. Estas estructuras, que son prácticamente idénticas en los embriones masculinos y femeninos durante la etapa indiferenciada, constituyen la base para el desarrollo de los genitales externos.

Al igual que sucede con el desarrollo de las extremidades, el crecimiento del tubérculo genital depende de una continua interacción ectodérmica-mesodérmica, aunque no existe una cresta ectodérmica apical en el tubérculo genital. En otra similitud con la yema de la extremidad, existe un gradiente de productos del gen *Hoxd* en el tubérculo genital y en los conductos genitales de los ratones; se supone que esto también ocurre en los seres humanos. Por último, fragmentos de mesénquima de tubérculo genital de ratones muestran actividad polarizante cuando se injertan en yemas de la extremidad de embriones de pollo (capítulo 9).

Genitales externos masculinos

Debido a la acción de la dihidrotestosterona (figura 15-28), el tubérculo genital experimenta un considerable aumento de tamaño para formar el pene y las tumefacciones genitales se

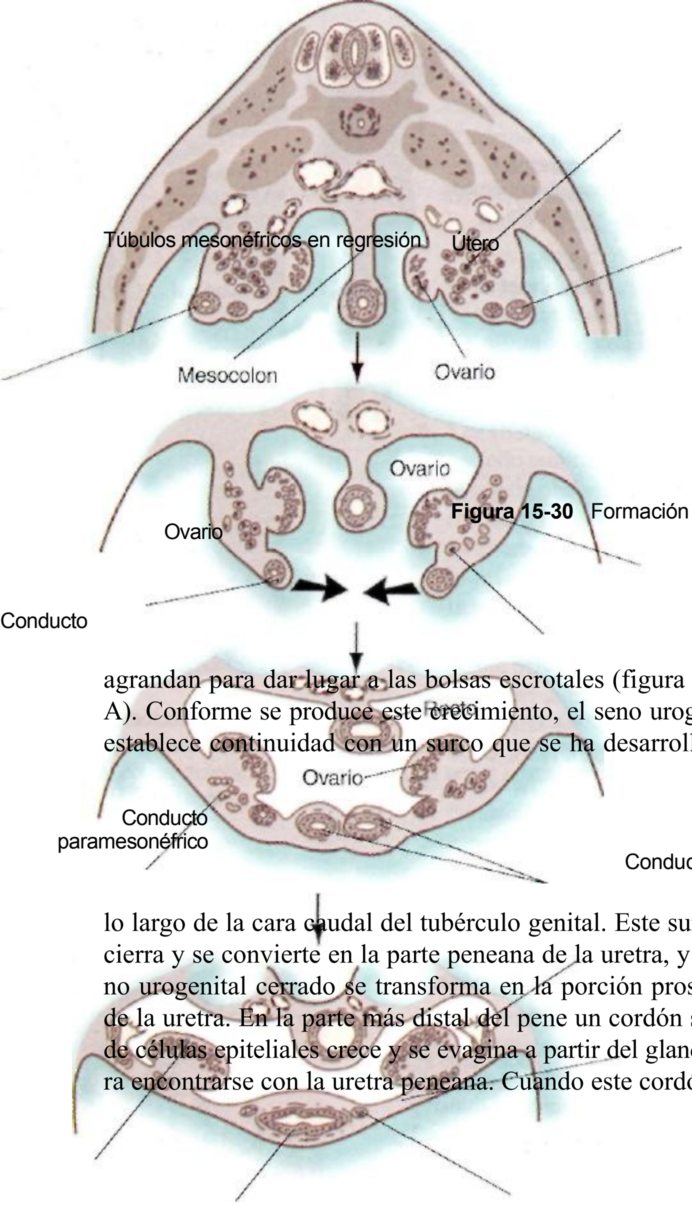

Túbulos mesonéfricos en regresión
Útero
Los conductos paramesonéfricos se fusionan para formar el útero
Ostium de la trompa uterina (de Falopio)
Mesonefros
Ligamento ancho
Conducto mesonéfrico en regresión
Mesocolon
Ovario
Conducto paramesonéfrico
Ovario
Ovario
Conducto
Recto
Ovario
Mesonefros
Conducto paramesonéfrico
Conducto

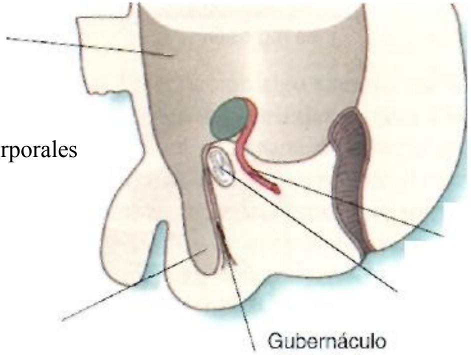
Figura 15-30 Formación del ligamento ancho en el embrión femenino.

agrandan para dar lugar a las bolsas escrotales (figura 15-34 A). Conforme se produce este crecimiento, el seno urogenital establece continuidad con un surco que se ha desarrollado a lo largo de la cara caudal del tubérculo genital. Este surco se cierra y se convierte en la parte peneana de la uretra, y el seno urogenital cerrado se transforma en la porción prostática de la uretra. En la parte más distal del pene un cordón sólido de células epiteliales crece y se evagina a partir del glande para encontrarse con la uretra peneana. Cuando este cordón se canaliza, se completa la formación de la uretra masculina. La línea de fusión a lo largo de la uretra y que pasa por las tumefacciones escrotales se conoce como **rafe mediano.**

Genitales externos femeninos

En las mujeres el patrón de los genitales externos es similar al de la etapa indiferenciada (figura 15-34 B). El tubérculo genital se convierte en el clítoris, los pliegues genitales dan

Continúa en la pág 389


Conducto de Wolff
Seno urogenital
Gubernáculo

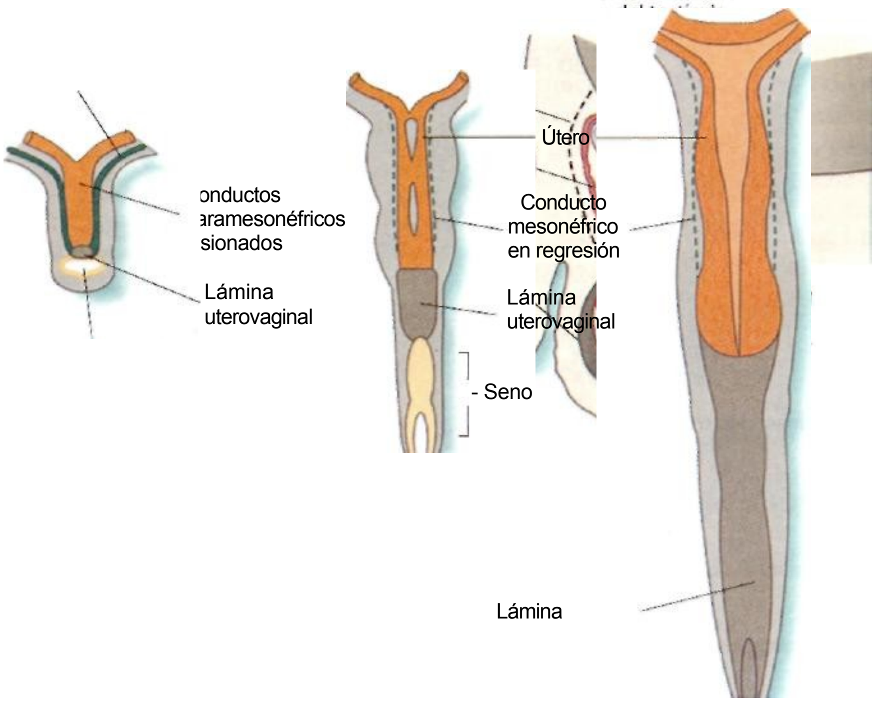

onductos
aramesonéfricos
sionados
Lámina
uterovaginal
Útero
Conducto
mesonéfrico
en regresión
Lámina
uterovaginal
Seno
Lámina

Figura 15-31 Desarrollo del útero y la vagina. El contacto entre los conductos de Müller fusionados y el seno urogenital estimula la proliferación del endodermo de la unión para que forme la lámina uterovaginal. La posterior canalización de esta lámina forma la luz de la vagina.

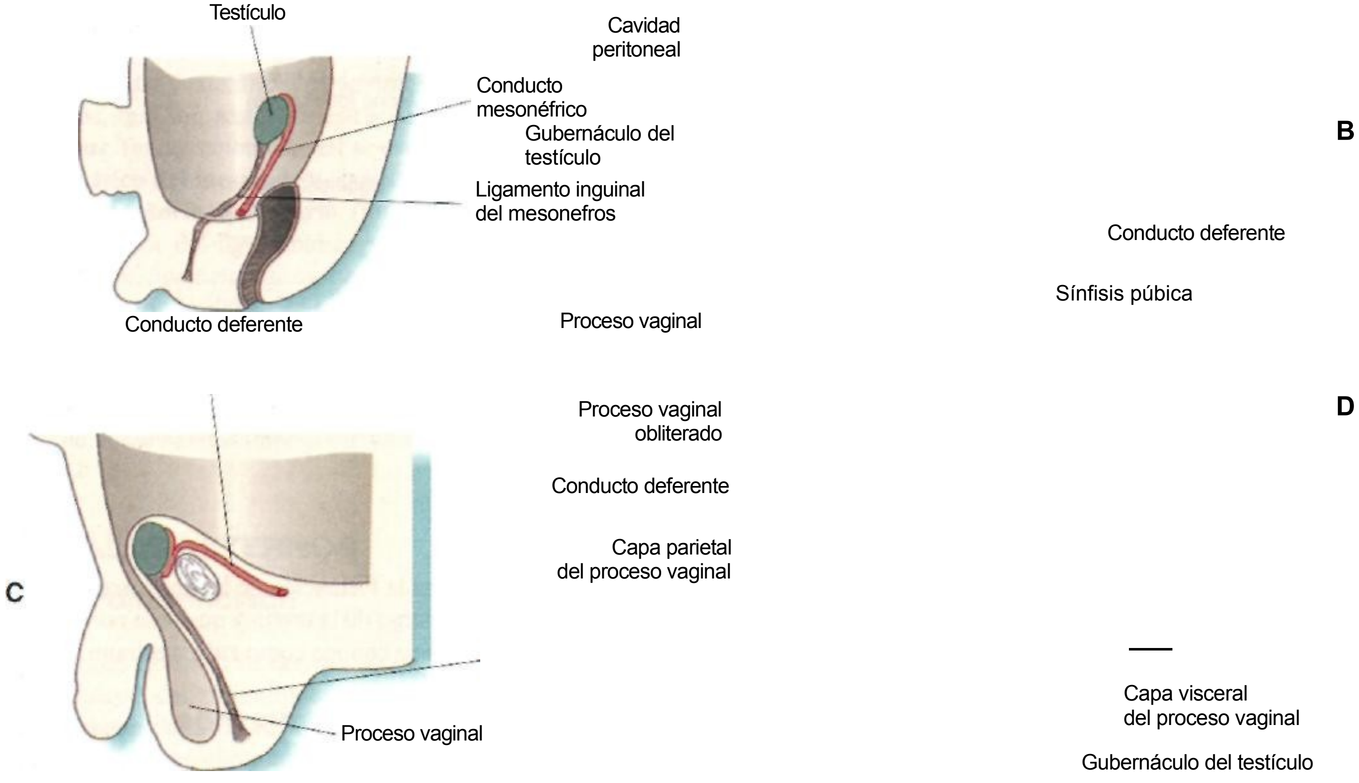

Testículo
Cavidad
peritoneal
Conducto
mesonéfrico
Gubernáculo del
testículo
Ligamento inguinal
del mesonefros
B
Conducto deferente
Síntisis púbica
Conducto deferente
Proceso vaginal
D
Proceso vaginal
obliterado
Conducto deferente
Capa parietal
del proceso vaginal
C
Proceso vaginal
Capa visceral
del proceso vaginal
Gubernáculo del testículo

Figura 15-32 Descenso de los testículos en el feto masculino. A. A los **2 meses,** B. a los **3 meses,** C. a los **7 meses,** D. al término.

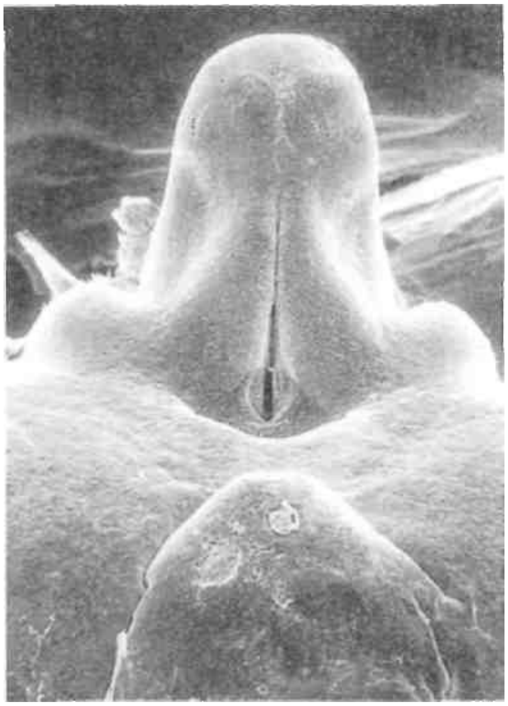


Figura 15-33 Microfotografia electrónica de barrido de la cara inferior de los genitales externos indiferenciados de un embrión humano al final de la octava semana del desarrollo (tomado de Jirásek JE: *Atlas of human prenatal morphogenesis,* Amsterdam, 1983, Martinus Nijhoff).

CASO CLÍNICO

Una atleta amenorreica se somete a una prueba habitual de cromatina sexual y se le dice que no puede competir porque es un varón.

93. ¿Cuál es la apariencia de las células que se sometieron a la prueba?
94. ¿Cuál es la base más probable de su fenotipo masculino?
95. ¿Cómo es la anatomía más probable de sus gónadas y de su sistema de conductos genitales y por qué?

lugar a los **labios menores,** y las tumefacciones genitales se transforman en los **labios mayores.** El seno urogenital permanece abierto y forma el introito o vestíbulo, en el cual desembocan la uretra y la vagina. La **uretra** femenina, que se desarrolla desde la parte más craneal del seno urogenital, equivale a la uretra prostática del varón.

RESUMEN

- El sistema urogenital se origina en el mesodermo intermedio. El sistema urinario surge antes del desarrollo gonadal.
- El desarrollo de los riñones comienza con la formación de pares de nefrotomas que conectan con un par de conductos nefricos. En dirección más caudal a los nefrotomas se desarrollan pares de túbulos mesonéfricos en una secuencia craneocadual y se conectan con los conductos néfricos primarios, que se conocen como *conductos mesonéfricos.* En la parte caudal de cada conducto mesonéfrico crece una yema ureteral e induce al mesodermo circundante a transformarse en metanefros.
- En el interior del metanefros en desarrollo, las nefronas (unidades funcionales del riñon) se forman a partir de tres fuentes: el blastema metanefrogénico, el divertículo metanefrogénico y las células endoteliales vasculares en crecimiento. Las nefronas continúan formándose durante toda la vida fetal; su inducción comprende inducciones recíprocas entre las ramas terminales del sistema de conductos colectores (yema ureteral) y el mesodermo metanefrogénico. Muchas interacciones moleculares median estas inducciones.
- Los riñones surgen en la cavidad pélvica y, durante el final del período embrionario y el comienzo del fetal se desplazan hacia la región abdominal, donde se asocian con las glándulas suprarrenales. La vejiga surge a partir de la base de la alantoides.
- El sistema urinario está expuesto a numerosas malformaciones, la más grave de las cuales es la agenesia, que probablemente tiene origen en una inducción defectuosa en el primitivo embrión. La migración anómala puede dar como resultado los riñones pélvicos, otros riñones ectópicos o el riñon en herradura. La enfermedad del riñon poliquístico se asocia con la presencia de quistes en otros órganos internos. El defecto de cierre de la alantoides da como resultado quistes, senos o fístulas del uraco.
- La determinación del sexo comienza en el momento de la fecundación en virtud del aporte de un cromosoma X o Y que el espermatozoide hace al óvulo. El sexo del embrión es indiferenciado. A través de la acción del gen *Sry,* la gónada indiferente del varón se convierte en testículo. En ausencia de este gen, la gónada se transforma en un ovario.
- La diferenciación gonadal comienza después de la migración de las células germinales primordiales hacia el interior de las gónadas indiferenciadas. Bajo la influencia del producto del gen *Sry* (factor de determinación testicular), los testículos comienzan a diferenciarse. No se requiere la presencia de células germinales para la diferenciación de los cordones testiculares. En el testículo embrionario las células de Leydig segregan testosterona y las de Sertoli producen la sustancia antimülleriana. En ausencia de expresión del gen *Sry,* la gónada se transforma en ovario y contiene folículos. La diferenciación folicular ovárica no se produce en ausencia de células germinales.
- El sistema de conductos sexuales está compuesto por los conductos mesonéfricos (de Wolff) y los paramesonéfricos (de Müller); al comienzo, es indiferenciado. En el varón la sustancia antimülleriana causa la regresión del sistema de conductos paramesonéfricos, y la testosterona causa el posterior desarrollo del sistema de conductos mesonéfricos. En la mujer, los conductos mesonéfricos involucionan en ausencia de testosterona y los conductos paramesonéfricos persisten si no hay sustancia antimülleriana.
- En los varones, los conductos mesonéfricos dan origen al conducto deferente y a las glándulas sexuales masculinas accesorias. En las mujeres, los conductos paramesonéfricos forman las trompas de Falopio, el útero y el tercio superior de la vagina.
- Los testículos descienden desde la cavidad abdominal hacia el escroto al final del desarrollo. Los ovarios también se desplazan hacia una posición más caudal. La falta de descenso de los tes-

Continúa en la pág 394

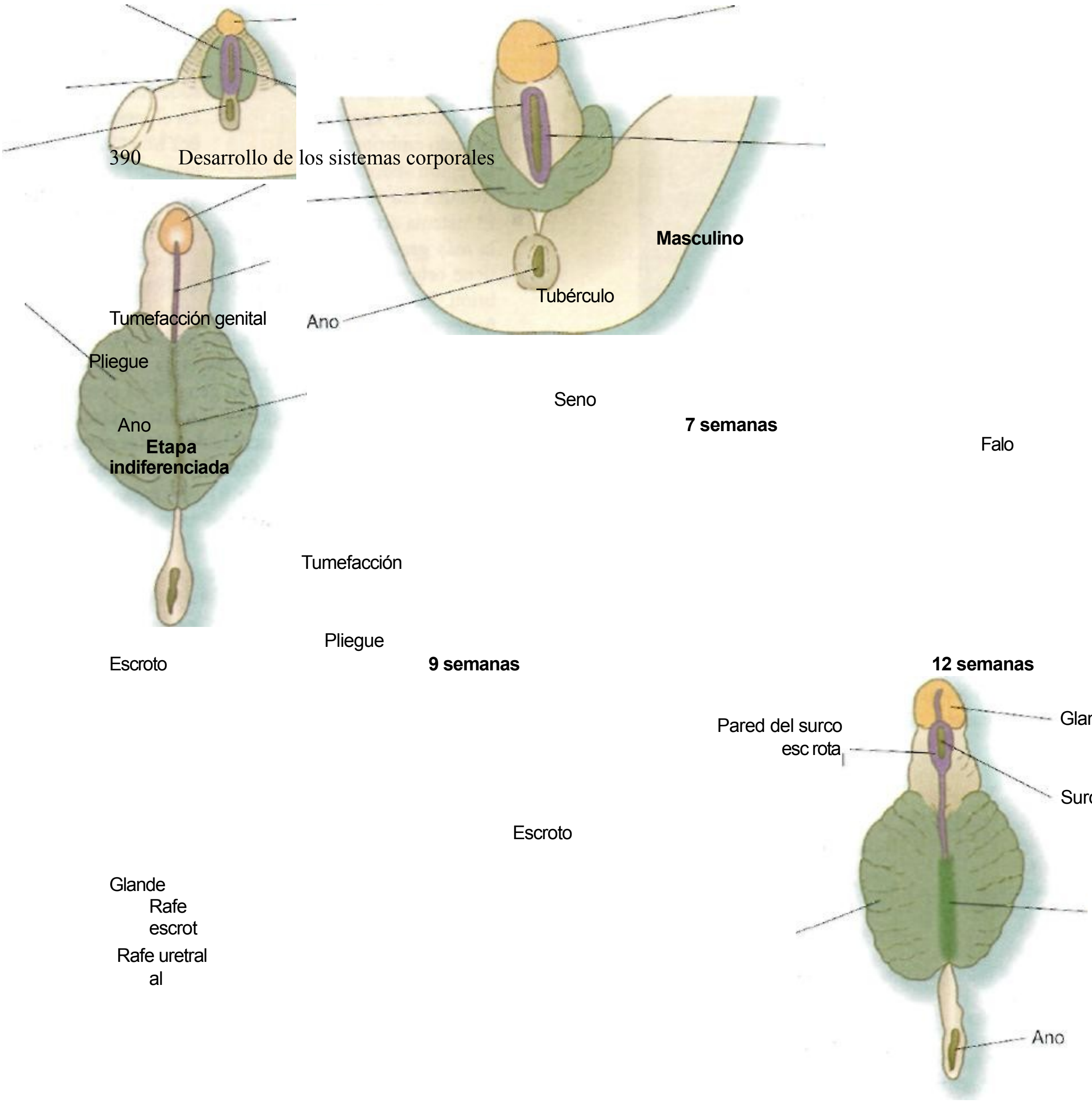

Masculino
Tubérculo
Tumefacción genital
Ano
Pliegue
Seno
Ano
Etapa indiferenciada
7 semanas
Falo
Tumefacción
Seno urogenital
Pliegue
Escroto
9 semanas
12 semanas
Gland
Pared del surco esc rota
Rafe escrotal
Surco uretral
Escroto
Glande
Rafe escrot
Rafe uretral al
Ano
Etapa fetal avanzada

Figura 15-34 Diferenciación de los genitales externos del embrión. A. Masculino.

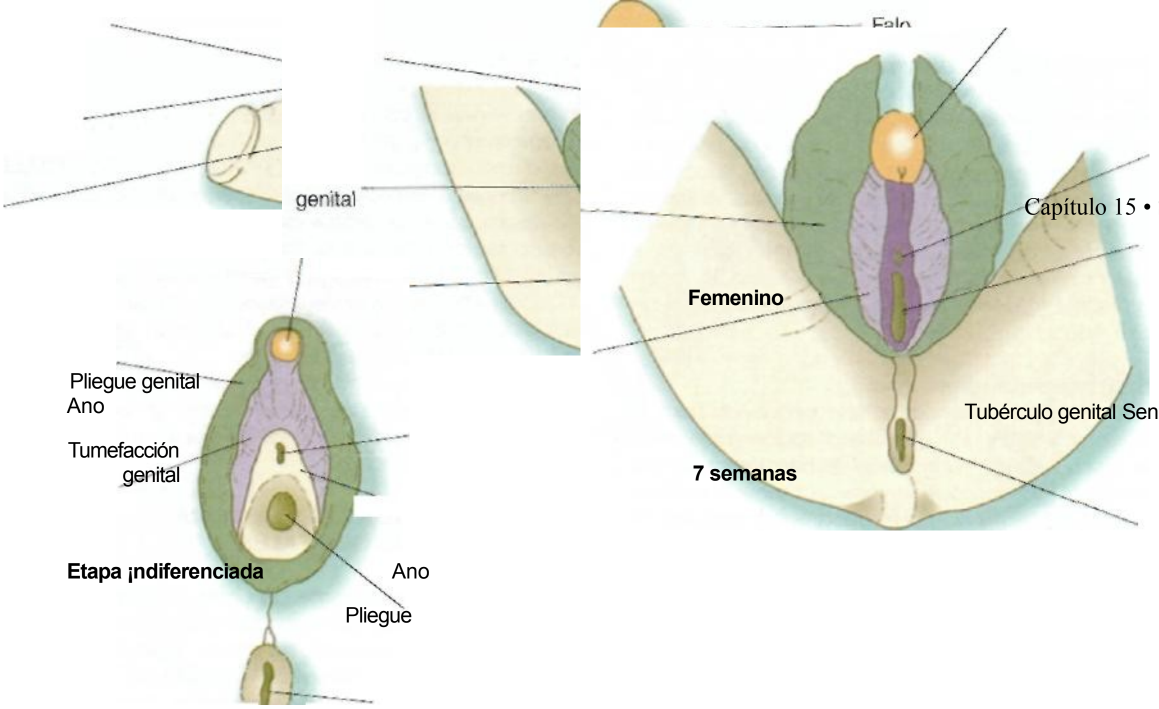

Falo
genital
Femenino
Pliegue genital
Ano
Tumefacción genital
Tubérculo genital
Seno urogenital
7 semanas
Etapa ¡ndiferenciada
Ano
Pliegue
Tumefacción
Seno urogenital
9 semanas
Clítori
Orificio uretral
Ano
Vagina (cubierta por el himen)
Ano
12 semanas
Orificio vaginal
B
Etapa fetal avanzada
Labios mayores
Clítori
Labios mayores
Labios menores
Orificio uretral
Labios menores

Figura 15-34 *(continuación)* Diferenciación de los genitales externos del embrión, B. femenino.

-

CORRELACIÓN CLÍNICA 15-2
Malformaciones del sistema genital

ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Síndrome de Turner (disgenesia gonadal)

El síndrome de Tumer es el resultado de una anomalía cromosómica (45, XO) (pág. 138). Los individuos afectados tienen células germinales primordiales que degeneran al poco tiempo de llegar a las gónadas; en consecuencia no se produce la diferenciación de estos órganos, lo cual lleva a la formación de una **cintilla gonadal.** En ausencia de las hormonas gonada-les los genitales se forman siguiendo la línea femenina, pero permanecen en estado infantil. El sistema de los conductos mesonéfricos involuciona a falta de estimulación androgénica.

Hermafroditismo verdadero

Los indivuduos con hermafroditismo verdadero, una afección muy rara, tienen tejido testicular y ovárico. En los casos de mosaicismo genético, puede haber ovario y testículo presentes; en otros casos, los tejidos ovárico y testicular están presentes en la misma gónada **(ovotestis).** La mayoría de los hermafroditas verdaderos tienen una constitución cromosó-mica 46.XX, y los genitales externos son básicamente femeninos, aunque es característico que tengan un clítoris hipertrófico. Por lo general a estos individuos los crían como mujeres.

Seudohermafroditismo femenino

Los seudohermafroditas femeninos son mujeres desde el punto de vista genético (46, XX) y tienen cromatina sexual positiva. Los genitales internos suelen ser femeninos, pero los externos están masculinizados, ya sea a causa de una producción excesiva de hormonas androgénicas por la corteza suprarrenal **(hiperplasia suprarrenal congénita virilizante),** o por un tratamiento hormonal inapropiado a la mujer embarazada. El grado de masculinización externa puede ir desde un agrandamiento simple del clítoris hasta la fusión parcial de los labios mayores en una estructura similar a un escroto (figura 7-12).

Seudohermafroditismo masculino

Los seudohermafroditas masculinos son negativos para la cromatina sexual (46, XY). Dado que esta afección suele ser el resultado de la producción inadecuada de hormonas por los testículos fetales, el fenotipo puede variar. A menudo se asocia con hipoplasia del falo, y puede haber grados variables de persistencia de las estructuras del conducto paramesonéfrico.

Síndrome de feminización testicular (insensibilidad a los andrógenos)

Los individuos afectados por este síndrome son varones desde el punto de vista genético (46, XY) y tienen testículos internos, pero es característico que tengan una apariencia fenotípica externa femenina y que sean criados como mujeres (figura 8-12). A menudo, la feminización testicular sólo viene a descubrirse cuando la mujer busca tratamiento por la amenorrea o se le determina la cromatina sexual antes de competencias deportivas. Los testículos producen testoste-rona pero debido a la deficiencia de los receptores causada por una mutación del cromosoma X, la testosterona no puede actuar sobre los tejidos apropiados. Puesto que la sustancia antimülleriana es un producto de los testículos, el útero y los dos tercios superiores de la vagina están ausentes.

ESTRUCTURAS VESTIGIALES DE LOS CONDUCTOS GENITALES EMBRIONARIOS

Las estructuras vestigiales son restos de la regresión de los conductos genitales embrionarios, que rara vez es completa. Son tan frecuentes que no siempre se las considera como malformaciones, aunque pueden volverse quísticas.

Restos de los conductos mesonéfricos

En los varones la persistencia del extremo craneal ciego del conducto mesonefrico puede aparecer como el **apéndice del epidídimo** (figura 15-26). Los restos de unos pocos tú-bulos mesonéfricos en situación caudal a los conductillos eferentes aparecen en ocasiones como el **paradídimo.**

En las mujeres, los restos de la parte craneal del mesone-fros pueden persistir como el **epoóforo,** o el **paroóforo** (figura 15-29). La parte caudal del conducto mesonefrico se puede ver a menudo en los cortes histológicos a lo largo del útero o del tercio superior de la vagina como los conductos de **Gartner.** En ocasiones los restos de estos conductos se agrandan y forman quistes.

Restos del conducto paramesonéfrico

El extremo craneal puede persistir como el pequeño **apéndice del testículo** (figura 15-26). Los extremos caudales fusionados de los conductos paramesonéfricos se ven en la glándula prostética como una pequeña estructura situada en la línea media llamada **utrículo prostético,** que representa un rudimentario primordio de útero. En los neonatos de sexo masculino el utrículo prostético suele estar un poco agrandado debido a la Influencia de las hormonas estrogénicas maternas durante el embarazo, pero involuciona poco después del parto. Esta estructura puede aumentar de tamaño para formar una estructura similar al útero en algunos casos de seudohermafroditismo masculino.

En las mujeres puede persistir una pequeña parte del vértice craneal del conducto paramesonéfrico en el extremo fim-briado de la trompa uterina (de Falopio) como la **hidátide de Morgagni** (figura 15-29).

OTRAS ANOMALÍAS DEL SISTEMA DE CONDUCTOS GENITALES Varones

Las anomalías del sistema de conductos mesonéfricos son relativamente raras, pero pueden presentarse duplicaciones o divertículos del conducto deferente. Hay una interesante relación del conducto deferente rudimentario o ausente en los varones afectados por fibrosis quística. Puede ser el resultado de un defecto en un gen situado a lo largo del gen causante de la fibrosis quística.

El **síndrome del conducto mülleriano persistente,** caracterizado por la formación de útero y trompas de Falopio, se ha descrito en algunos varones con fenotipo 46, XY. No existe una causa única para esta afección, y se han demostrado mutaciones de genes tanto para la sustancia antimülleriana como para su receptor.

CORRELACIÓN CLÍNICA 15-2

Malformaciones del sistema genital *(continuación)*

Mujeres

Las malformaciones del útero o de la vagina se atribuyen a anomalías de la fusión o la regresión de los extremos caudales de los conductos paramesonéfricos (figura 15-35). Las anomalías uterinas van desde la existencia de un pequeño tabique que se extiende desde la pared dorsal del útero, hasta la duplicación completa del útero y el cérvix. Se han registrado numerosos embarazos normales y con éxito en mujeres con úteros malformados. La agenesia de la vagina se ha atribuido a la ausencia de formación de la lámina vaginal epitelial en el lugar donde se unen el tubérculo de Müller y el seno urogenital.

ANOMALÍAS DEL DESCENSO TESTICULAR

Criptorquidia

La falta de descenso testicular es frecuente en los varones prematuros y se observa en cerca del 3% de los varones a término. Por lo general, los testículos de estos individuos descienden hacia el escroto pocos meses después del parto. Si no lo hacen, el resultado es la criptorquidia. Esta afección se acompaña de infertilidad porque la espermatogénesis no tiene lugar a la temperatura de la cavidad corporal. También existe una incidencia cincuenta veces mayor de tumores malignos en los testículos no descendidos.

Testículos ectópicos

Un testículo ocasionalmente puede migrar hacia un lugar distinto del escroto, incluidos el muslo, el periné y la pared ventral del abdomen. Debido a la elevada temperatura de los tejidos circundantes, el número de espermatozoides viables que producen los testículos ectópicos es reducido.

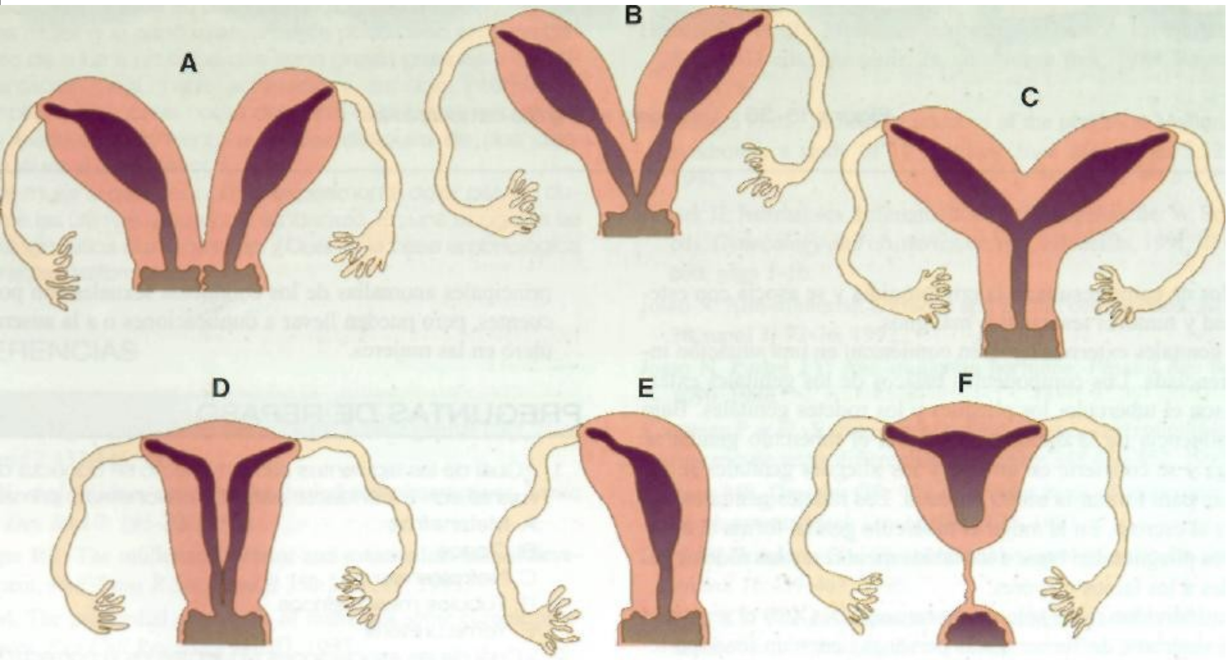
Hernia inguinal congénita

Si el canal peritoneal que llega hasta el escroto fetal no se cierra, se presenta una malformación llamada persistencia del proceso vaginal. Este espacio puede llegar a ocuparlo el intestino que se hernia hacia el escroto.

MALFORMACIONES DE LOS GENITALES EXTERNOS Varones

La malformación más frecuente del pene es la hipospadias, en la cual la uretra desemboca en la superficie ventral del pene en vez de en la punta del glande (figura 15-36). El grado de hipospadias puede ir desde una leve desviación ventral del meato uretral hasta un orificio alargado que representa la porción no fusionada del seno urogenital. En las variedades más graves el pene suele estar arqueado hacia abajo.

El epíspadias aislado, en el cual la uretra desemboca en la superficie ventral del pene, es muy poco frecuente. Un sur-



Continúa

Figura 15-35 Anomalías del útero y la vagina. A. Útero doble con vagina doble, B. útero doble con vagina única, C. útero bicorne, D. útero septo, E. útero unicorne, F. atresia del cérvix.

CORRELACIÓN CLÍNICA 15-2

Malformaciones del sistema genital *(continuación)*

co dorsal en el pene suele asociarse con extrofia vesical (figura 15-9).

La duplicación del pene es más común y se asocia con extrofia vesical y parece ser el resultado de la separación prematura de los tejidos destinados a formar el tubérculo genital. Casi nunca se presenta sin asociación con la extrofia vesical.

La ausencia congénita del pene (o del clítoris en la mujer) es infrecuente. Con los conocimientos recientes derivados de la embriología experimental, esta afección puede explicarse con base en las interacciones ectodermo-mesodérmicas inadecuadas en el desarrollo del tubérculo genital o en mutaciones del gen Hoxa-13, el Hoxd-13, o ambos.

Mujeres

Las anomalías de los genitales externos femeninos pueden variar desde el aumento de tamaño del clítoris inducido por hormonas hasta las duplicaciones. La exposición a los an-drógenos también puede masculinizar las tumefacciones genitales, lo que da como resultado la escrotalización de los labios mayores (figura 7-12). De acuerdo con la gravedad, pueden presentarse arrugas en la piel y fusión parcial.

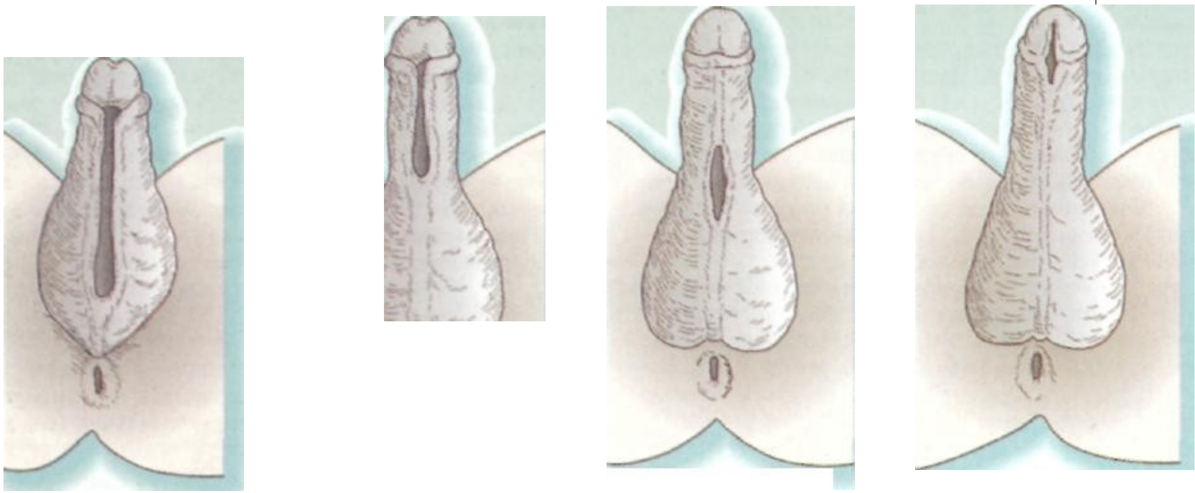


Figura 15-36 Variaciones en el grado de hipospadias.

tículos da como resultado la criptorquidia y se asocia con esterilidad y tumores testiculares malignos.

Los genitales externos también comienzan en una situación indiferenciada. Los componentes básicos de los genitales externos son el tubérculo, los pliegues y los rodetes genitales. Bajo la influencia de la dihidrotestosterona el tubérculo genital se alarga y se convierte en un falo y los pliegues genitales se fusionan para formar la uretra peneana. Los rodetes genitales dan lugar al escroto. En la mujer el tubérculo genital forma el clítoris, los pliegues dan lugar a los labios menores, y los rodetes genitales a los labios mayores.

Si un individuo tiene sólo un cromosoma X (XO) el resultado es el síndrome de Turnen Estas personas tienen un fenotipo femenino con una estría gonadal. El hermafroditismo verdadero o el seudohermafroditismo pueden tener varias causas. La feminización testicular se encuentra en varones genotípicos que no tienen receptores de testosterona; su fenotipo es femenino. Las principales anomalías de los conductos sexuales son poco frecuentes, pero pueden llevar a duplicaciones o a la ausencia del útero en las mujeres.

PREGUNTAS DE REPASO

1. ¿Cuál de las siguientes estructuras *no* se conecta directamente con el conducto néfrico (mesonéfrico) primario?
   A. Metanefros
   B. Cloaca
   C. Nefrotomas
   D. Túbulos mesonéfricos
   E. Yema ureteral
2. ¿Cuál de las asociaciones siguientes es la correcta?
   A. Facies de Potter e hidramnios
   B. Fístula del uraco e hidramnios
   C. Riñon en herradura y arteria mesentérica superior
   D. GDNF y blastema metanefrogénico

E. Agenesia renal bilateral e hipertrofia compensatoria

3. ¿Cuál de los siguientes defectos tiene una fuerte asociación con el oligohldramnios?
   A. Riñon pélvico
   B. Agenesia renal
   C. Riñon en herradura
   D. Ectopia cruzada
   E. Riñon poliquístico
4. ¿Cuál de las siguientes anomalías guarda una asociación más estrecha con la extrofia vesical?
   A. Epispadias
   B. Agenesia renal
   C. Atresia anal
   D. Riñon pélvico
   E. Orificio ureteral ectópico
5. El útero se origina en:
   A. Los conductos paramesonéfricos
   B. El seno urogenital
   C. Los túbulos mesonéfricos
   D. Los conductos pronéfricos
   E. Los conductos mesonéfricos
6. El suelo de la uretra peneana en el varón es homólogo de la siguiente estructura en la mujer:
   A. Clítoris
   B. Trígono vesical
   C. Labios mayores
   D. Labios menores
   E. Periné
7. El blastema metanefrogénico es inducido por:
   A. El conducto pronéfrico
   B. La yema ureteral
   C. Los túbulos mesonéfricos
   D. La alantoides
   E. El conducto mesonéfrico

96.Se observan gotas de un líquido amarillento que salen alrededor del ombligo de un bebé. ¿Cuál es el diagnóstico más probable y cuál es su base embriológica?

97.Una mujer que ganó relativamente poco peso en el embarazo da a luz a un bebé que tiene orejas grandes y de implantación baja, nariz achatada y espacio interpupilar amplio. A las pocas horas del parto el bebé se encuentra en evidente sufrimiento y muere después de dos días. ¿Cuál es el diagnóstico?

1 0. Una mujer al parecer normal experimenta dolor pélvico durante las últimas etapas del embarazo. En una ecografía se le diagnostica útero bicorne. ¿Cuál es la base embriológica de esta malformación?

REFERENCIAS

Acien P: Embryological observations on the female genital tract, *Hum Reprodl* 437-445, 1992.

Bard JBL *et al:*. Kidney development the inductive interactions, *Semin Cell Dev Biol* 7: 195-202, 1996.

Behringer RR: The müllerian inhibitor and mammalian sexual development, *Phil Trans R Soc Lond B* 350:285-289, 1995.

Buehr M: The primordial germ cells of mammals some current perspectives, *Exp Cell Res* 232:194-207, 1997.

Byskov AG: Differentiation of mammalian embryonic gonad, *Physiol Rev 66:1 \-\\l,* 1986.

Capel B: The role of Sry in cellular events underlying mammalian sex determination, *Curr Top Dev Biol* 32:1-37, 1996.

Cunha GR *et al:* The cndocrinology and developmental biology of the prostate, *Endocr Rev* 8:338-363, 1987. Cunha GR *et al:*.

Keratinocyte growth factor as mediator of mesenchymal-epithelial interactions ín the development of androgen target organs, *Semin Cell Dev Biol* 7:203-210, 1996. Dollé P *et al:*. Hox-4 genes and the morphogenesis of mammalian genitalia, *Genes Dev* 5:1767-1776,1991. Drcssler GR *et al:*. Pax2, a new murine paired-box-containing gene

and its exprcssion in the developing excretory system, *Development* 109:787-795, 1990. Ekblom P: Developmentally regulated conversión of mcsenchyme to

epithelium, 7víS£"fiJ3:2l41 -2150, 1989. Erickson RP: Does sex determination start at conception *BioEssays*

19:1027-1032, 1997. Gattone VH *et al:* Defective epidemial growth factor gene exprcssion

in mice with polycystic kidney disease, *Dev Biol* 138:225-230, 1990. Ginsburg M, Snow MHL, McLaren A: Primordial germ cells in the

mouse embryo dunng gastrulation, *Development* 110:521-528, 1990. Godin I, Wylic C, Heasman J: Genital ridges exert long-range effeets

on mouse primordial germ cell numbers and direction of migration in culture, *Development* 108:357-363,1990. Gougeon A:

Initiation of ovarían follicular growth few faets and many hypotheses. En Filicori M, Flamigni C, eds. *The ovary: regula/ion. dysfunction and treatment,* Amsterdam, 1996, Elsevier Science, págs 3-12. Greenfield A, Koopman P: SRY and mammalian sex determination.

Ciar Top Dev Biol 34:1 -23, 1996. Huhtaniemi I, Pelliniemi LJ: Fetal Leydig cells cellular origin, morphology, life span, and special functional features, *Proc Soc Exp Biol Med* 201:125- 140, 1992. Hutson JM *et al:* Müllerian inhibiting substanec. En Burger H, de

Krester D, eds. *The testis,* 2a, ed., Nueva York, 1989, Raven, págs. 143-179. Imbeaud S *et al:* Molecular genetics of the persistent Müllerian duct

syndrome: a study of 19 families, *Hum Mol Genet* 3:125- 131, 1994. Jirásek JE Normal sex differentiation. En Droogemucllcr W, Sciarra JJ,

eds. *Gynecology and obstetrics.eá.* rev., Filadclfia, 1991, JB Lippincott, págs 1-16. Josso N: Anti-mullerian hormone and Sertoli cell function, *Horm Res*

38(suppl 2) 72-76, 1992. Josso N, Picard J.Y: Anti-mullerian hormone, *Physiol Rev* 66:1038-

1090, 1986. Koopman P *et al:* Expression of a candidate sex-determining gene during mouse testis differentiation, *Nature* 348:450-452, 1991.

Lechner MS, Drcssler GR: The molecular basis of embryonic kidney development, *Mech Dev* 62:105- 120, 1997. Levy JB, Husmann DA: The hormonal control of testicular descent, *J Andró!* 16:459-463, 1995. Ludwig KS: The development of the caudal ligaments of the mesonephros and of the gonads a contribution to the development of the human gubernaculum (Hunteri), *Anat Emhryol* 188:571-577, 1993.

Makabe S *et al:* Migration of germ cells, development of the ovary, and folliculogenesis. En Familiari G, Makabe S, Motta PM, eds. *Ultrastructure of the ovary,* Norwell, Mass, 1991, Kluwer Academic, págs. 1-27.

Martineau *et al:* Male-specific cell migration into the developing go-nad, *Curr Biol* 7:958-968, 1997.

Mcrchant-Larios H: Germ and somatic cell interactions during gona-dal morphogenesis. En Van Blerkom J, Motta PM, eds. *Ultrastructure of reproduction,* Boston, 1984, Martinus Nijhoff, págs. 19-30.

Mittowch U: Sex determination and sex reversal gcnotype, phenotype, dogma and semantics, *Hum Genet* 89:467-479, 1992.

Miyamoto N *et al:*. Defects of urogenital development in mice lacking Emx2, *Development* 124:1653-1664, 1997.

Muller J, Shakkebaek NE: The prenatal and postnatal development of the testis, *Bailliere Clin Endocrinol Metab* 6:251-271, 1992.

O'Rahilly RO, Muecke EC: The timing and sequence of events in the development of the human urinary system during the embryonic period proper, Z *A nal Entwickl-Gesch* 138:99- 109, 1972.

Osathanondh V, Potter EL: Development of the human kidney as shown by microdissection. 1.11. III. *Arch Pathol* 76:271 -302, 1963.

Ramkissoon Y, Goodfellow P: Early steps in mammalian sex determination, *Curr Opin Genet Dev* 6:316-321, 1996.

Reyes F I, Winter JSD, Faiman C: Endocrinology of the fetal testis. En Burger H, de Kretser D, eds.: *The testis,* 2a, ed., Nueva York, 1989, Raven, págs 119-142,

Ryan G *et al.:* Repression of Pax-2 by WT1 during normal kidney development, *Development* 121:867-875, 1995.

Sainio K *et al.:* Differcntial regulation of two sets of mcsoncphric tu-bules byWT-1, *Development* 124:1293-1299, 1997.

Sainio K *et al.:* Glial-cell-line ncurotrophic factor is required for bud initiation from ureteric epithelium, *Development* 124:4077-4087, 1997.

Sariola H: Mechanisms and regulation of the vascular growth during kidney differentiation. En Feinberg RN, Sherer GK, Auerbach R, eds. *The development of the vascular system,* Basel, Suiza, 1 991, S Karger, págs. 69-80.

Satoh M: Histogenesis and organogénesis of the gonad in human embryos, *JAnat* 177:85-107, 1991.

Saxcn L *Organogénesis of the kidney,* Cambridge, Inglaterra, 1987, Cambridge University Press.

Schafer A J, Goodfellow PN: Sex determination in humans, *BioEssays* 18:955-963,1996.

Sinclair AH *et al:* A gene from the human sex-determining región en-codes a protein with homology to a conserved DNA binding motif, *Nature* 346:240-244,1990.

Sultán C *et al:*. Sry and male sex determination, *Horm Res* 36:1-3, 1991.

Vainio S, Mueller U: Inductive tissue interactions, cell signaling, and the control of kidney organogénesis, *Cell* 90:975-978,1997.

Wartenberg H: Differentiation and development of the testes. En Burger H, de Kretser D, eds.: *The testis,* Nueva York, 1989, Raven, págs 67-118.

Wartenberg H: Ultrastructure of fetal ovary including oogénesis. En Van Blerkom J, Motta PM, eds.: *Ultrastructure of human gamogénesis and early embryogenesis,* Norwcll, Mass, 1989, KluerAcade-mic, págs. 61-84.

Woolf AS: Múltiple causes of human kidney malformations, *Arch Dis Childhood* 77:471 -473,1997.

16

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Este capítulo sigue el desarrollo del corazón desde una simple estructura tubular hasta el órgano de cuatro cámaras que puede asumir toda la responsabilidad de mantener una circulación independiente desde el momento del nacimiento. De manera similar, seguiremos la formación de los vasos sanguíneos desde su aparición hasta la formación de un sistema integrado que lleve la sangre a todas las partes del embrión y la placenta (las primeras etapas en el establecimiento del corazón y los vasos sanguíneos se describen en el capítulo 5 [figuras 5-20 a 5-24], y el plan general de la circulación embrionaria se resume en la figura 5-31). Los aspectos celulares de la formación de la sangre también se describen brevemente. En las Correlaciones clínicas 16-1 y 16-2 que aparecen al final del capítulo se discuten las malformaciones del corazón y los vasos sanguíneos, respectivamente. En la tabla 16-5, también al final del capítulo, se resume la secuencia temporal del desarrollo cardíaco.

Desde el punto de vista funcional, el corazón embrionario sólo necesita funcionar como una bomba simple que mantiene el flujo de sangre a través del cuerpo del embrión y hacia la placenta, donde se intercambian los desechos fetales por oxígeno y nutrientes. Sin embargo, una función no menos importante es la previsión de los radicales cambios que tendrán lugar en la circulación al nacimiento como consecuencia de la súbita interrupción de la circulación placentaria y la iniciación de la respiración. Para satisfacer los complejos requerimientos del sistema circulatorio posnatal, el corazón embrionario tiene que desarrollar cuatro cámaras que puedan recibir o bombear todo el flujo de sangre que circula por el cuerpo. El corazón tiene también que adaptarse a la condición de los pulmones fetales, que tienen un desarrollo incompleto y que durante casi todo el período fetal no tienen una vascularización capaz de recibir un gran flujo de sangre. Este dilema fisiológico se resuelve gracias a la presencia de dos cortocircuitos que permiten que cada cámara cardíaca pueda trabajar con grandes cantidades de sangre a la vez que evita los vasos pulmonares subdesarrollados.

La morfogénesis cardíaca comprende interacciones celulares intrínsecas y moleculares, pero éstas han de tener lugar con una función mecánica continua. Algunos de estos mecanismos aún se desconocen, pero otros se han venido definiendo mejor gracias a la investigación sobre el desarrollo cardíaco normal y anormal.

El desarrollo de la vascularización a nivel de los patrones macroscópicos de las arterias y las venas se ha entendido bastante bien desde hace muchos años. En época reciente los nuevos marcadores celulares y moleculares han permitido a los investigadores definir los orígenes celulares de las arterias y venas en órganos o en regiones específicos del organismo. La mayor parte de los estudios sobre los mecanismos de la diferenciación vascular aún se encuentran en sus inicios.

DESARROLLO DEL SISTEMA VASCULAR

El desarrollo del sistema vascular comienza en la pared del saco vitelino durante la tercera semana de la gestación con la formación de islotes sanguíneos (figura 5-24). En este momento el embrión ha alcanzado un tamaño demasiado grande para que la distribución del oxígeno llegue a todos los tejidos sólo mediante difusión. Esto requiere el desarrollo muy precoz tanto del corazón como del sistema vascular. Puesto que los tejidos que normalmente producen las células de la sangre en el adulto todavía no han comenzado a formarse, la hematopoyesis del saco vitelino parece ser una adaptación transitoria para satisfacer las necesidades inmediatas del embrión.

Se piensa que las células que forman los islotes sanguíneos, llamadas **hemangioblastos,** tienen una capacidad de desarrollo bipotencial y pueden dar lugar tanto a las células endoteliales como a las hematopoyéticas. Una vez que las células se han comprometido con cualquiera de los dos linajes, las células hijas de los hemangioblastos pierden su capacidad de formar cualquier otro tipo de células.

Hematopoyesis embrionaria

Aunque la formación de las células sanguíneas **(hematopoyesis)** comienza en el saco vitelino, las evidencias obtenidas en experimentación animal sugieren que las células procedentes del saco vitelino pronto son remplazadas por otras células sanguíneas que se derivan de forma independiente a partir de focos intraembrionarios de hematopoyesis.

Los islotes sanguíneos contienen **células hematopoyéticas madre** *(stem),* que pueden dar origen a todos los tipos de células que se encuentran en la sangre embrionaria. Los eritrocitos producidos en el saco vitelino son grandes células nucleadas que entran en el torrente circulatorio poco antes de que el tubo cardíaco comience a latir aproximadamente a los 22 días de gestación. Durante las primeras seis semanas los eritrocitos circulantes son casi en su totalidad derivados del saco vitelino, pero durante ese tiempo está ocurriendo la preparación para las siguientes etapas de la hematopoyesis.

El análisis de los embriones de pollo y de ratón ha demostrado que la **hematopoyesis intraembrionaria** definitiva comienza en pequeños cúmulos de células **(cúmulos pa-raórticos)** situados en el mesodermo esplacnopleural asociado con la pared ventral de la aorta dorsal y poco después en la región **aorta/cresta genital/mesonefros.** Hacia las semanas 5 ó 6, los focos de hematopoyesis son muy importantes en el hígado.

Los eritrocitos producidos por el hígado son bastante diferentes de los derivados del saco vitelino. Aunque todavía son bastante más grandes que los glóbulos rojos del adulto, los eritrocitos hepáticos son anucleados y contienen diferentes tipos de hemoglobina. Hacia las semanas 6 a 8 de la gestación humana, el hígado sustituye al saco vitelino como la principal fuente de glóbulos rojos. Si bien el hígado continúa produciendo eritrocitos hasta el comienzo del período neonatal, su contribución comienza a disminuir durante el sexto mes del embarazo. En este momento la formación de las células sanguíneas se desplaza a la médula ósea, el lugar definitivo de la hematopoyesis adulta. Este desplazamiento se encuentra bajo el control del cortisol segregado por la corteza suprarrenal del feto. En ausencia de cortisol, la hematopoyesis se queda confinada al hígado. Antes de que la hematopoyesis se haya establecido del todo en la médula ósea, también puede haber la formación de pequeñas cantidades de sangre en el epiplón y posiblemente en el bazo.

Aspectos celulares de la hematopoyesis

Las primeras **células madre *(stem)* hematopoyéticas** que surgen en el embrión son pluripotenciales ya que pueden dar origen a todos los tipos de células que se encuentran en la sangre (figura 16-1). Estas células pluripotenciales, que en ocasiones se llaman **hemocitoblastos,** tienen una enorme capacidad de proliferación. Producen gran cantidad de células hijas, la mayoría de las cuales son células que se encuentran en la siguiente etapa de diferenciación, pero también producen pequeñas cantidades de células de su mismo tipo *(stem),* que actúan a manera de reserva capaz de reponer los linajes celulares individuales en caso de necesidad. Al comienzo del desarrollo el linaje celular primario se divide en dos linajes separados. Las **células progenitoras linfoides** terminan por formar las dos líneas de Linfocitos: los **linfocitos B** (responsables de la producción de anticuerpos) y los **linfocitos T** (responsables de las reacciones de la inmunidad celular). Las **células progenitoras mieloides** son precursoras de otras líneas de células sanguíneas: eritrocitos, granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), monocitos y plaquetas. La segunda generación de células progenitoras (linfoides y mieloides) todavía son pluripotenciales, aunque su potencial está restringido, ya que ninguna de ellas puede formar la progenie del otro tipo.

Con base en el comportamiento que muestran en ciertas situaciones experimentales, las células progenitoras hematopoyéticas se denominan en ocasiones **unidades formadoras de colonias (UFC).** La célula progenitura de primera generación se llama *UFC-ML* porque puede dar origen tanto a las líneas celulares mieloides como a las linfoides. Las células progenitoras de la segunda generación se llaman *UFC-L (L,* linfocitos) y *UFC-S (S,* bazo) (determinadas a partir de experimentos en los cuales se estudió la diferenciación de las células progenitoras en bazos irradiados). En todos los casos excepto uno, las descendientes de las UFC-L y las UFC-S son **células progenitoras determinadas,** ya que tienen la capacidad de formar sólo un tipo de célula sanguínea madu-

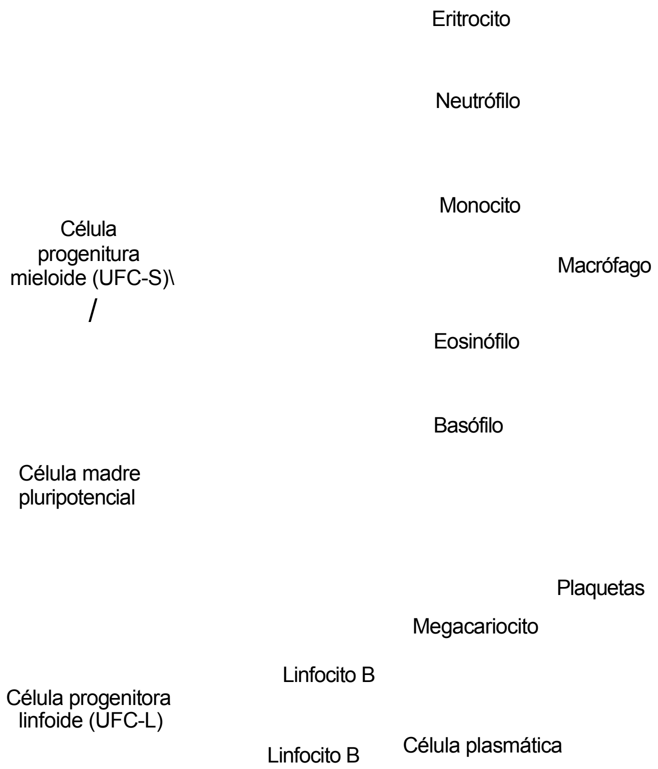


Figura 16-1 Principales linajes celulares durante la hematopoyesis. *Derecha,* Células sanguíneas maduras.

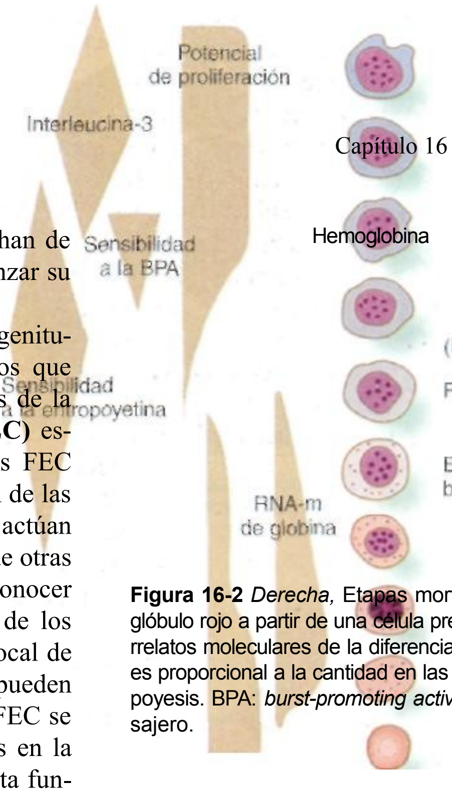

Potencial de proliferación
Interleucina-3
Sensibilidad a la BPA
Sensibilidad a la eritropoyetina
RNA-m de globina
Hemoglobina
(UFC-E)
Proeritroblasto
Eritroblasto basofílico
Célula madre pluripotencial
Unidad pluripotencial formadora de colonias (UFC-S)
Unidad formadora de brotes eritroides (UFB-E)
Unidad formadora de colonias eritroides
Eritroblasto policromatófilo
Eritroblasto ortocromático
Reticulocito
Eritrocit

Figura 16-2 *Derecha,* Etapas morfológicas en la diferenciación de un glóbulo rojo a partir de una célula precursora pluripotencial. *Izquierda,* Correlatos moleculares de la diferenciación. El grosor del fondo sombreado es proporcional a la cantidad en las etapas correspondientes de la eritropoyesis. BPA: *burst-promoting activity, RNA-m:* ácido ribonucleico mensajero.

ra. En cada linaje los tipos celulares que se forman han de pasar por varias fases de diferenciación antes de alcanzar su fenotipo maduro.

¿Qué controla la diversificación de las células progenituras en líneas celulares específicas? Los experimentos que comenzaron en el decenio de 1970 arrojaron pruebas de la existencia de **factores estimulantes de colonias (FEC)** específicos para cada línea de células sanguíneas. Los FEC son proteínas difusibles que estimulan la proliferación de las células progenituras hematopoyéticas. Algunos FEC actúan sobre varios tipos de células progenituras, mientras que otras estimulan sólo un tipo. Aunque queda mucho por conocer sobre los lugares de origen y los modos de acción de los FEC, muchos parecen producirse dentro del ámbito local de las células estromales de la médula ósea, y algunos pueden ser almacenados en la matriz extracelular local. Los FEC se fijan a un pequeño número de receptores localizados en la superficie de sus células diana. Desde el punto de vista funcional, los FEC representan mecanismos para estimular la expansión de tipos específicos de células sanguíneas en caso de necesidad. El reconocimiento de la existencia de los FEC ha concitado enorme interés por su posible aplicación clínica en ciertas afecciones caracterizadas por una deficiencia de leucocitos (leucopenia).

Ciertos genes *Hox,* en especial los de las familias *Hoxa* **y** *Hoxb,* desempeñan un papel importante en algunos aspectos de la hematopoyesis. La exposición de la médula ósea a los oligonucleótidos contra los genes específicos *Hox* da como resultado la supresión de las líneas específicas de diferenciación de las células sanguíneas. Por el contrario, la sobreexpresión creada por ingeniería genética de los genes *Hoxb-8, Hoxa-9* **y** *Hoxa-10* causa leucemia en ratones. Hay evidencias crecientes que apuntan hacia la participación de genes *Hox* en la patogénesis de las leucemias humanas. Una función importante de los genes *Hox* en la hematopoyesis es la regulación de la proliferación.

Erítropoyesis

El linaje de los eritrocitos representa una línea de descendientes de las células UFC-S. Si bien las células progenituras de la línea eritroide (proeritrocitos) están restringidos a formar sólo glóbulos rojos, existen previamente muchas generaciones de células precursoras (figura 16-2). Algunas de ellas se han reconocido hace poco tiempo y las funciones de muchas de las etapas de las células precursoras están comenzando a dilucidarse.

Las primeras etapas de la eritropoyesis se reconocen por el comportamiento de las células precursoras en cultivo **y** no por diferencias morfológicas o bioquímicas. Éstas se llaman **unidades formadoras de brotes eritroides** (UFB-E) y **unidades formadoras de colonias eritroides** (UFC-E). Cada una de ellas responde a diferentes factores estimuladores. Las UFC-S precursoras pluripotenciales (figura 16-1) responden a la **interleucina-3,** un producto de los macrófagos de la médula ósea del adulto. Una hormona denominada *burst-promoting activity* **(BPA)** estimula la mitosis de los precursores UFB-E (figura 16-2). Una célula UFC-E, que tiene una capacidad de proliferación menor que la de la célula UFB-E, requiere la presencia de **eritropoyetina** como factor estimulante. La eritropoyetina es una glucoproteína que estimula la síntesis del ácido ribonucleico mensajero (RNA-m) de la globina y se produce primero en el hígado fetal. Más adelante en el curso del desarrollo, la síntesis pasa al riñon, que sigue siendo el lugar de la producción de la eritropoyetina en el adulto. En condiciones de hipoxia (por ejemplo, después de la pérdida de sangre o en las grandes alturas) aumenta la producción de eritropoyetina en los ríñones, **y** esto estimula la producción de más glóbulos rojos para tratar de compensar el aumento de las necesidades. En la eritropoyesis del adulto la etapa de UFC-E parece ser la que más responde a las influencias ambientales. La placenta parece ser impermeable a la eritropoyetina, con lo que aisla al embrión del cambio de los niveles de eritropoyetina en la madre y también se evita la influencia de la eritropoyetina fetal en el sistema de. formación sanguínea de la madre.

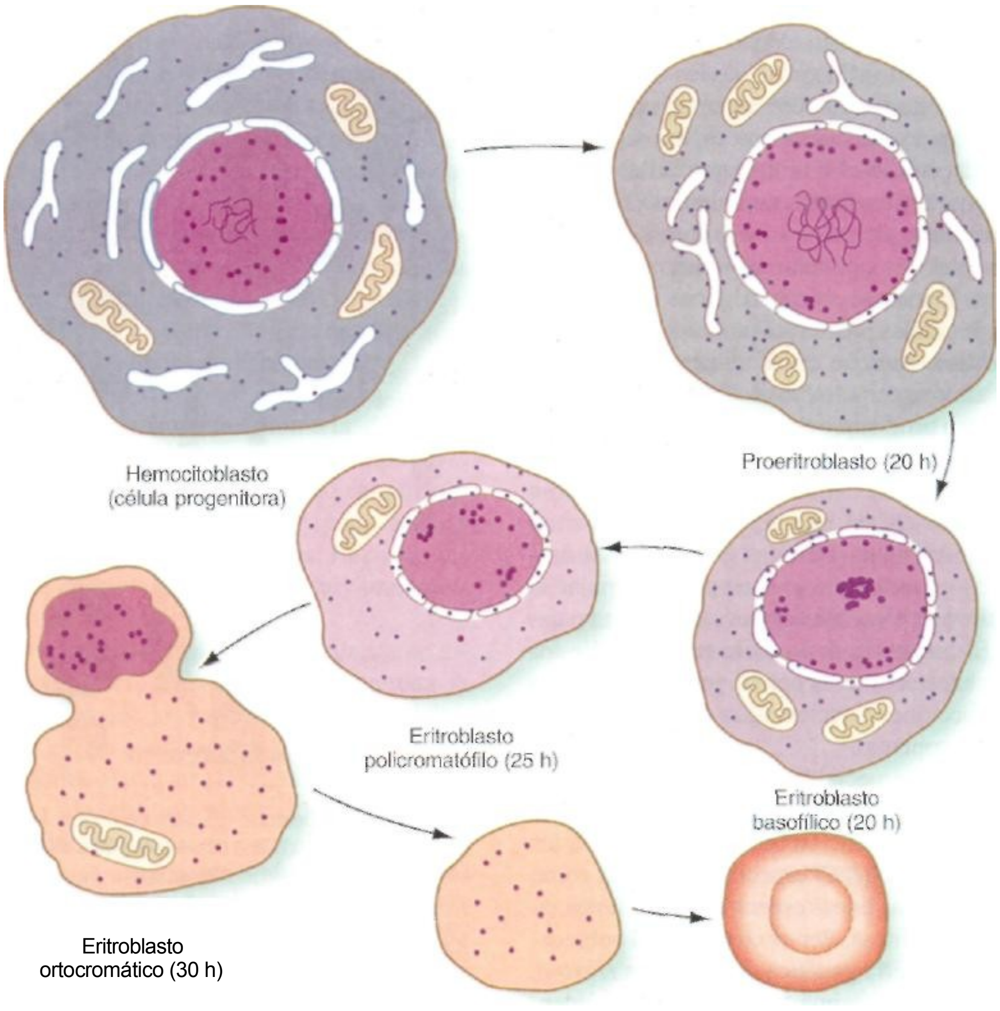


Figura 16-3 Características estructurales de la eritropoyesis. En las etapas sucesivas, la basofilia del citoplasma se reduce y aumenta la concentración de la hemoglobina en las células

Una o dos generaciones después de la etapa de UFC-E, pueden reconocerse por su morfología sucesivas generaciones de células precursoras de los eritrocitos. La primera etapa reconocible es la de los **proeritroblastos** (figura 16-3), una célula grande y muy basófila que todavía no ha producido suficiente hemoglobina para que pueda ser detectada por análisis citoquímicos. Esta célula tiene un nucléolo grande, la cromatina nuclear muy poco condensada, numerosos ribosomas y una alta concentración de RNA-m de globina. Éstas son las características citológicas clásicas de una célula indiferenciada.

Las sucesivas etapas de la diferenciación eritrocitaria **(eritroblastos basofílicos, policromatófilos y ortocromáticos)** se caracterizan por un cambio progresivo del equilibrio entre la acumulación de la hemoglobina recién sintetizada y la involución primero de la maquinaria de producción de RNA y después del aparato de síntesis proteica. El tamaño global de la célula disminuye y el núcleo se torna cada vez más **picnótico** (más pequeño y con la cromatina nuclear más condensada) hasta que por último es expulsado en la etapa del eritroblasto ortocromático. Después de perder el núcleo y la mayor parte de los organelos citoplásmicos, el glóbulo rojo inmaduro, que aún contiene un pequeño número de polisomas, es un **reticulocito.** Los retieulocitos pasan a la sangre circulante, donde continúan produciendo pequeñas cantidades de hemoglobina durante uno o dos días.

La etapa final de la eritropoyesis es el **eritrocito** maduro, que es una célula terminal diferenciada a causa de la pérdida del núcleo y de la mayor parte de sus organelos citoplásmicos. Los eritrocitos embrionarios son más grandes que los del adulto y tienen una vida media más corta (50 a 70 días en el feto contra 120 días en el adulto).

Síntesis de hemoglobina y su control

Tanto los eritrocitos como la hemoglobina que están dentro de él experimentan transiciones isomórficas durante el desarrollo embrionario. La molécula de la hemoglobina es un complejo compuesto por el hemo y cuatro cadenas de globina: dos cadenas a y dos p\ Tanto las subunidades a como las (3 son productos de genes localizados en los cromosomas 16 y 11, respectivamente (figura 16-4). Diferentes isoformas de las subunidades se codifican de forma lineal en estos cromosomas.

Durante el período de la hematopoyesis en el saco vitelino, se producen isoformas de globina embrionaria. La hemoglobina embrionaria más primitiva, que en ocasiones se llama hemoglobina *Gower-1,* está compuesta por dos cadenas *C,* (tipo a) y dos E (tipo (3). Después de pasar por un par de formas transicionales (tabla 16-1), hacia las doce semanas la síntesis de hemoglobina entra en la etapa fetal y viene a corresponder al desplazamiento del lugar de la eritropo-yesis desde el saco vitelino hacia el hígado. La hemoglobina fetal está compuesta por dos cadenas a de tipo adulto, que se forman muy pronto en la embriogénesis, y dos cadenas y, la principal isoforma fetal de la cadena (3. La hemoglobina fetal es la forma predominante durante el resto del embarazo. El principal valor adaptativo de la isoforma fetal de la hemoglobina es que su afinidad por el oxígeno es mayor que la de la hemoglobina adulta. Esto tiene ventajas para el feto, que depende de la concentración de oxígeno de la sangre materna. A partir de la semana 30 de embarazo, se produce un gradual desplazamiento desde el tipo fetal de hemoglobina hacia el adulto, de la que $a_2(3_2$ es el tipo predominante. Una variante menor, pero similar desde el punto de vista funcional es cc,8_7.

Formación de los vasos sanguíneos embrionarios

El embrión en su fase inicial está desprovisto de vasos sanguíneos. Aunque aparecen islotes sanguíneos en la pared del saco vitelino y asociados a ella se forman conductos vasculares extraembrionarios (figura 5-24), gran parte de la vascularización del cuerpo del embrión tienen un origen intraembrionario. Durante la formación inicial de los somitas, aparecen rápidamente redes de pequeños vasos en muchas regiones del cuerpo embrionario.

Algunos conductos vasculares confluyen para formar vasos más grandes, otros siguen siendo similares a los capilares y otros desaparecen. Un principio fundamental en la

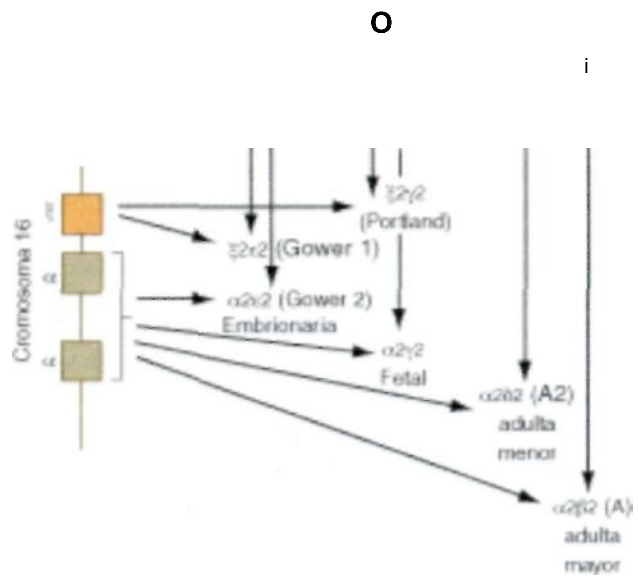


Figura 16-4 Organización de los genes de la hemoglobina a lo largo de los cromosomas 11 y 16 y su activación secuencial durante el desarrollo embrionario.

Tabla 16-1 Isoformas en el desarrollo de la hemoglobina humana

Etapa del desarrollo	Tipo de hemoglobina	Composición de las cadenas de globina
Embrión	Gower-1	C_2e_2
Embrión	Gower-2	a_2e_2
Embrión	Portland	C2Y2
Embrión a feto	Fetal	a_2y_2
Feto a adulto	A (adulto)	$<x_2B_2$
Adulto	A_2	ct_28_2
Adulto	Fetal	ct_2Y_2*

Modificado de Brown MS. En Stockman J, Pochedly C, eds.: *Developmental and neonatal hematology,* Nueva York, 1988, Raven.

*La hemoglobina fetal expresada en los adultos difiere de la verdadera hemoglobina fetal en la sustitución de un aminoácido en la posición 136 de la cadena y.

vasculogénesis inicial es el cambio dinámico relacionado con el crecimiento de las estructuras **con** las cuales están asociados los conductos vasculares. La denominación de los vasos iniciales como arterias y venas no está determinada en la fase inicial del desarrollo, ya que la dirección del flujo de la sangre en un canal dado puede invertirse con facilidad. Aunque el principal patrón de los conductos vasculares es reconocible en cada una de las especies, la forma aparentemente aleatoria de reclutamiento y absorción de nuevos capilares para que se conviertan en vasos más grandes explica en principio las frecuentes variaciones menores del patrón vascular de un individuo. La frecuencia de las variaciones anatómicas es muy importante en el sistema venoso.

Los estudios descriptivos detallados y los experimentos de trasplante en que se han usado marcadores intracelulares o marcadores de anticuerpos monoclonales específicos del injerto han demostrado que los **angioblastos** (precursores de las células endoteliales) se originan en los tejidos mesodérmicos del cuerpo con la excepción del mesodermo de la notocorda y del precordal (tabla 16-2). Los vasos sanguíneos embrionarios se forman a partir de los angioblastos mediante tres mecanismos principales. Muchos de los vasos sanguíneos más grandes, como las aortas dorsales, se forman por la confluencia de los angioblastos *in situ.* Otros conductos igualmente grandes, como los del endocardio, se forman por angioblastos que migran hacia la región procedentes de otros lugares. Otros vasos, en especial los vasos intersegmentarios del eje principal del cuerpo y los vasos del sistema nervioso central, se originan como brotes vasculares a partir de vasos más grandes ya formados. Muchos de los angioblastos del tronco al inicio proceden del mesodermo es-plácnico.

Las paredes de los vasos sanguíneos de la mayor parte del tronco y de las extremidades derivan del mesodermo local que llega a continuarse con el endotelio de los vasos más grandes. En la cabeza y en muchas áreas del sistema de los arcos aórticos, el mesenquima derivado del ectodermo de la cresta neural constituye partes importantes de las paredes vasculares (por ejemplo, las células musculares lisas), pero la cresta neural no da origen a células endoteliales.

En la construcción de las paredes vasculares parece intervenir una señal molecular de doble vía. Según uno de los modelos, las células del mesenquima perivascular producen una molécula de señal llamada **angiopoyetina-1,** que se fija sobre las superficies de las células endoteliales a un receptor de tirosincinasa, el **Tie-2.** Esto estimula a las células endoteliales a liberar sus propias moléculas de señales, como el **factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF),** que estimula la migración de células mesenquimatosas hacia el endotelio vascular. Una vez establecido el contacto con las células mesenquimatosas, las células endoteliales liberan el factor (3 de transformación del crecimiento (TGF-(3), que estimula la diferenciación de las células mesenquimatosas en células musculares lisas o pericitos.

Como en el caso con los mioblastos, los angioblastos parecen reaccionar a las claves ambientales locales, las cuales determinan un patrón morfológico específico del vaso sanguíneo. Los estudios mareaje de angioblastos trasplantados han demostrado que algunos de ellos pueden migrar a largas distancias. Los angioblastos que han migrado lejos del lugar en el que fueron injertados terminan integrándose en vasos sanguíneos de morfología normal en las áreas donde se establecen.

Hay factores locales que también influyen sobre la iniciación de la vasculogénesis. En algunos órganos (por ejemplo, el hígado) o partes de órganos (por ejemplo, los bronquios del sistema respiratorio), los vasos arteriales que irrigan las regiones se originan en el mesodermo local, mientras que otros órganos (por ejemplo, los riñones metanéfricos) o partes de órganos (por ejemplo, los alvéolos pulmonares) son irrigados por vasos sanguíneos que crecen hacia el mesenquima procedentes de otros tejidos. En este último tipo de mecanismo de vascularización, hay pruebas crecientes de que los primordios de los órganos producen **factores** de an**giogénesis** que estimulan el crecimiento de los brotes vasculares (porque promueven la mitosis de las células endoteliales) hacia el mesenquima glandular. Muy pocos de los factores a los cuales se ha atribuido un papel angiogenético tienen determinada su composición molecular, pero se ha demostrado que algunas formas del **factor de crecimiento**

Tabla 16-2 Distribución de los angioblastos endógenos en los tejidos embrionarios

Tejidos	Angioblastos	Tejidos	Angioblastos
CEFÁLICO		TRONCO	
Mesodermo paraxial	+	Somitas completas	+
Mesodermo lateral	+	Somitas de la mitad dorsal	+
Mesodermo procordal	—	Mesodermo de la placa segmentaria	+
Notocorda	—	Mesodermo somático lateral	+
Cerebro	—	Mesodermo esplácnico lateral	+
Cresta neural	—	Médula espinal	—

Tomado de Noden DM: *Ann NYAcad* Se/588: 236-249,1990.

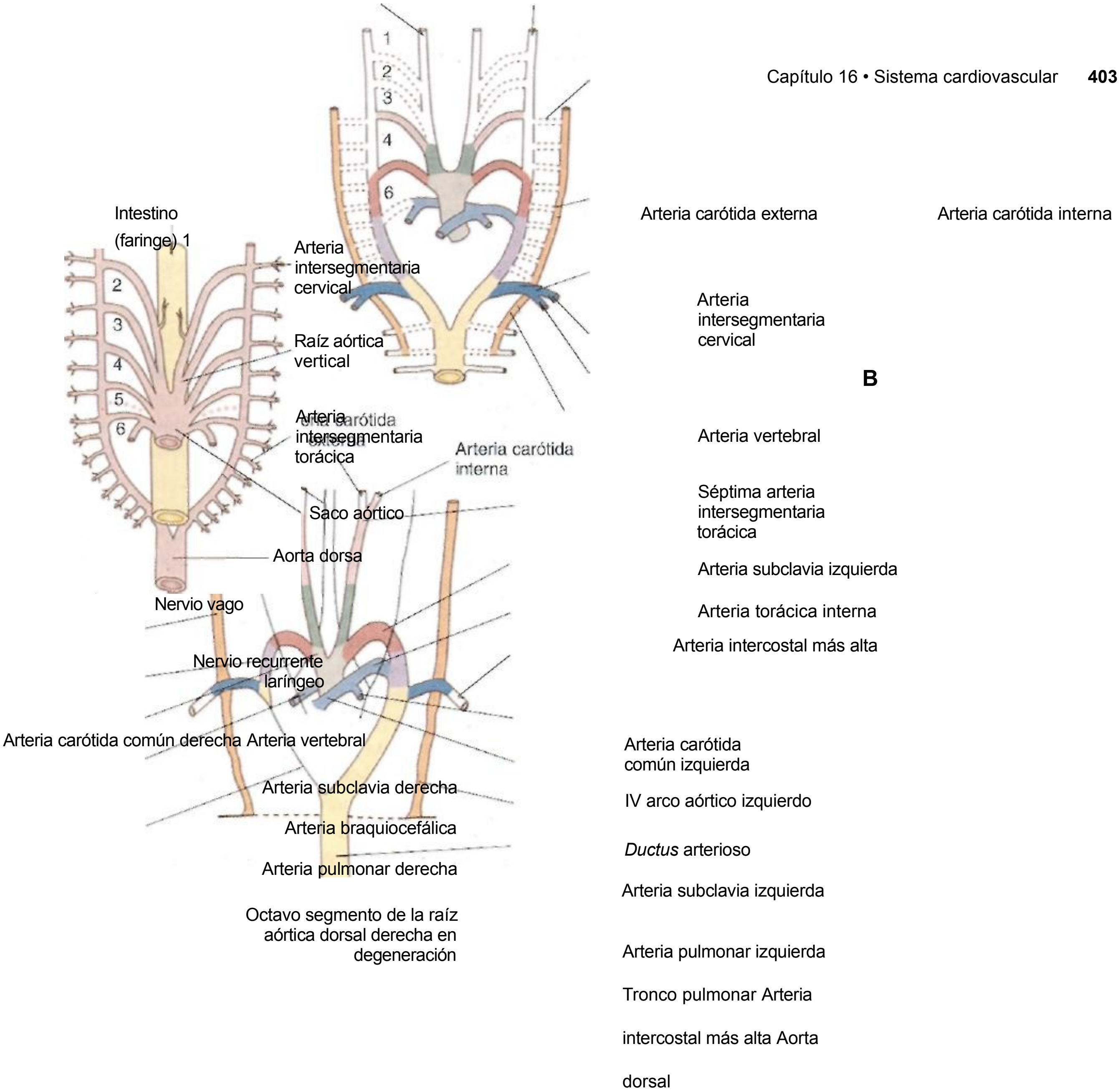

Intestino
(faringe) 1
2
3
4
5
6
Arteria intersegmentaria cervical
Raíz aórtica vertical
Arteria intersegmentaria torácica
Saco aórtico
Aorta dorsa
1
2
3
4
6
Arteria carótida externa
Arteria carótida interna
Arteria intersegmentaria cervical
B
Arteria vertebral
Séptima arteria intersegmentaria torácica
Arteria subclavia izquierda
Arteria torácica interna
Arteria intercostal más alta
Arteria carótida externa
Arteria carótida interna
Nervio vago
Nervio recurrente laríngeo
Arteria carótida común derecha Arteria vertebral
Arteria subclavia derecha
Arteria braquiocefálica
Arteria pulmonar derecha
Octavo segmento de la raíz aórtica dorsal derecha en degeneración
Arteria carótida común izquierda
IV arco aórtico izquierdo
Ductus arterioso
Arteria subclavia izquierda
Arteria pulmonar izquierda
Tronco pulmonar Arteria
intercostal más alta Aorta
dorsal

Figura 16-5 A. Representación esquemática del sistema de los arcos aórticos embrionarios, B y C. pasos finales en la transformación del sistema de los arcos aórticos en los seres humanos. En C también se muestra la disposición del nervio laríngeo recurrente en relación con el cuarto arco derecho y el sexto arco izquierdo.

de los fibroblastos y del **factor de crecimiento del endotelio vascular** tienen actividad angiogénica en varias estructuras en desarrollo.

Desarrollo de las arterias

Arcos aórticos y sus derivados

El sistema de los arcos aórticos en los estadios iniciales del embrión humano se organiza siguiendo los mismos principios del sistema arterial que lleva la sangre a las branquias de muchos de los vertebrados acuáticos inferiores. La sangre sale del ventrículo común del corazón hacia una raíz aórtica ventral, y llega a las arterias branquiales a través de pares de arcos aórticos (figura 16-5 A). En los vertebrados que tienen branquias las arterias de los arcos aórticos se ramifican en lechos capilares, donde la sangre se vuelve a oxigenar conforme pasa a través de las branquias. En los embriones de los mamíferos los arcos aórticos siguen siendo vasos gruesos porque el intercambio gaseoso tiene lugar en la placenta y no en los arcos faríngeos. Los arcos aórticos desembocan en el par de aortas dorsales en donde la sangre entra en la circulación sistémica regular. En los embriones humanos, no todos los arcos aórticos están presentes al mismo tiempo. Su formación y remodelación se produce según un gradiente cra-neocaudal muy marcado. La sangre proveniente del tracto de salida del corazón (la región troncoconal) fluye a continuación dentro del **saco aórtico,** que difiere de la región troncoconal en la constitución de su pared. Los arcos aórticos se originan a partir del saco aórtico.

La anatomía del desarrollo del sistema de los arcos aórticos ilustra bien el principio de la adaptación morfológica del lecho vascular durante las diferentes etapas de la embriogénesis (tabla 16-3). El continuo desarrollo de las regiones craneal y cervical hace que los componentes de los tres primeros arcos y las raíces aórticas asociadas con ellos se remodelen y formen el sistema de la arteria carótida (figura 16-5). Con la remodelación del tubo cardíaco y la división interna del tracto de salida en los componentes aórtico y pulmonar, los cuartos arcos experimentan una adaptación asimétrica a la asimetría inicial del corazón. El cuarto arco aórtico izquierdo persiste formando un canal grande (arco de la aorta) que transporta todo el volumen del ventrículo izquierdo del corazón. El cuarto arco derecho se incorpora a la arteria subclavia derecha.

Los textos de embriología tradicionalmente han descrito el sistema de arcos aórticos como conformado por seis pares de arcos vasculares, pero el quinto y el sexto arcos nunca aparecen como conductos vasculares definidos similares a los cuatro primeros arcos. El quinto arco aórtico, si es que existe en realidad, se representa por unas pocas asas capilares. El sexto **(arco pulmonar)** surge como un plexo capilar asociado con la tráquea primitiva y las yemas pulmonares. El plexo capilar está irrigado por arterias segmentarias ventrales que provienen del par de aortas dorsales en esa región (figura 16-6). El equivalente del sexto arco se representa por un segmento distal definido (arteria segmentaria ventral) conectada con la aorta dorsal a través de un segmento proximal plexiforme que establece la conexión entre el saco aórtico a nivel del origen del cuarto arco y el componente segmentario distal. Conforme el divertículo respiratorio y las yemas pulmonares iniciales se alargan, partes de la red de capilares pulmonares se consolidan para formar un par de **arterias pulmonares** definidas que conectan con el denominado sexto arco. Aunque suele usarse el término **sexto arco aórtico** en la bibliografía anatómica y clínica, el término más apropiado es el de **arco pulmonar** ya que no implica equivalencia alguna con los demás arcos aórticos.

Al igual que el cuarto arco aórtico, el arco pulmonar se desarrolla de forma asimétrica. El lado izquierdo se convierte en un conducto grande. Su segmento distal, que se ha derivado de la arteria segmentaria ventral, persiste en la forma de un conducto grande ***(ductus*** **arterioso)** que desvía la sangre desde la arteria pulmonar izquierda hacia la aorta (figura 16-5 C). Gracias a esta derivación los pulmones están protegidos de un flujo de sangre más grande del que su red vascular puede soportar durante la mayor parte del período intrauterino. En el lado derecho el segmento distal del arco pulmonar involuciona y el segmento proximal (la base de la arteria pulmonar derecha) se ramifica a partir del tronco pulmonar.

La asimetría de los derivados de los arcos pulmonares explica la diferencia en el trayecto de los **nervios recurrentes laríngeos** izquierdo y derecho, que son ramas del nervio vago (X par craneal). Estos nervios que inervan la laringe, forman un arco alrededor de los arcos pulmonares. Conforme el corazón desciende hacia la cavidad torácica desde la región cervical, la rama del vago y por ello cada nervio recu-

Tabla 16-3 Derivados del sistema de arcos aórticos en el adulto

	Lado derecho	**Lado izquierdo**
ARCOS AÓRTICOS		
1	Desaparición de casi toda la estructura Parte de la arteria maxilar	Desaparición de casi toda la estructura Parte de la arteria maxilar
2	Desaparición de casi toda la estructura Arterias hioidea y estapedia	Desaparición de casi toda la estructura Arterias hioidea y estapedia
3	Parte ventral; arteria carótida común Parte dorsal; arteria carótida interna	Parte ventral; arteria carótida común Parte dorsal; arteria carótida interna
4	Parte proximal de la arteria subclavia derecha	Parte del cayado de la aorta
5	Rara vez es reconocible, incluso en el embrión joven	Rara vez es reconocible, incluso en el embrión joven
6 (pulmonar)	Parte de la arteria pulmonar derecha	*Ductus* arterioso Parte de la arteria pulmonar izquierda
RAÍCES AÓRTICAS VENTRALES		
Craneal al tercer arco	Arteria carótida extema	Arteria carótida externa
Entre el tercero y el cuarto arcos	Arteria carótida común	Arteria carótida común
Entre el cuarto y el sexto arcos	Arteria braquicefálica	Parte ascendente de la aorta
RAÍCES AÓRTICAS DORSALES		
Craneal al tercer arco	Arteria carótida interna	Arteria carótida interna
Entre el tercero y el cuarto arcos	Desaparición de la estructura	Desaparición de la estructura'
Entre el cuarto y el sexto arcos	Parte central de la arteria subclavia izquierda	Aorta descendente
Caudal al sexto arco	Desaparición de la estructura	Aorta descendente

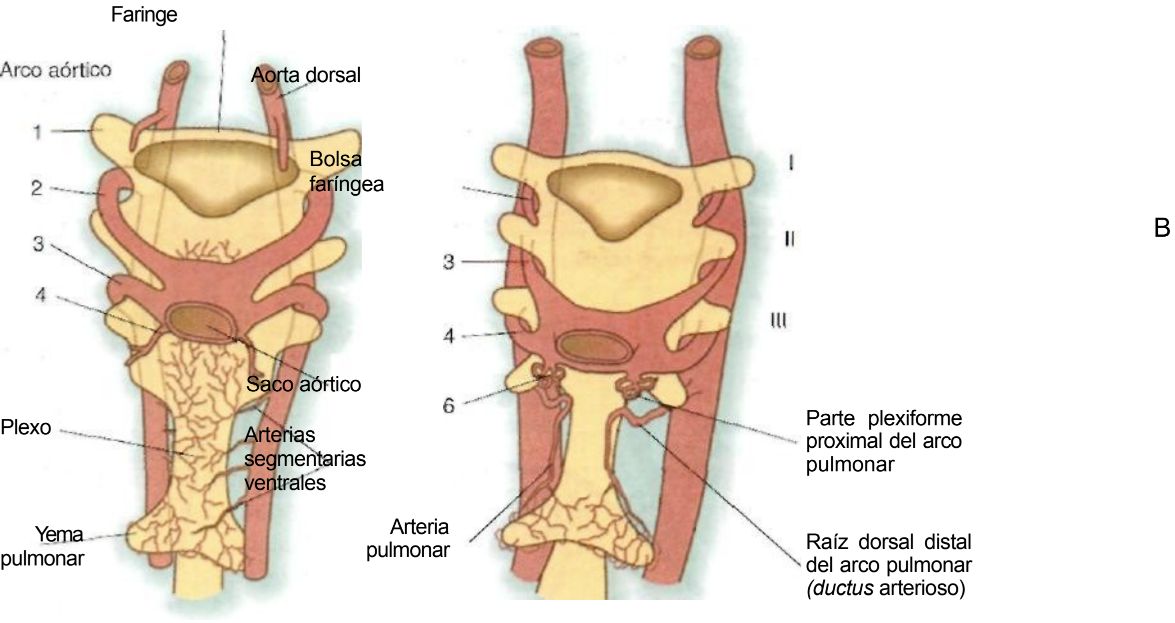

Faringe
Arco aórtico
Aorta dorsal
1
2
Bolsa faríngea
3
4
Saco aórtico
Plexo
Arterias segmentarias ventrales
Yema pulmonar
I
II
III
3
4
6
Arteria pulmonar
Parte plexiforme proximal del arco pulmonar
Raíz dorsal distal del arco pulmonar (*ductus* arterioso)
B

Figura 16-6 Desarrollo del arco pulmonar, en el cual puede apreciarse el plexo pulmonar inicial en relación con varias arterias segmentarias ventrales asociadas con el divertículo respiratorio inicial (A) y su transformación en vasos definidos que establecen una conexión con las bases de los cuartos arcos aórticos (B). Basado en DeRuiter MC *et al.*: *Anat Embryol* 179:309-325, 1989).

rrente laríngeo se desplaza de igual manera. El nervio del lado izquierdo se asocia con el *ductus* arterioso (figura 16-5 C), que persiste durante toda la vida fetal, de modo que es llevado más profundo dentro de la cavidad torácica. En el lado derecho, en virtud de la regresión de la mayor parte del arco pulmonar de ese lado, el nervio asciende hasta el nivel del cuarto arco, que constituye una barrera anatómica. Las posiciones de los nervios recurrentes laríngeos derecho e izquierdo en el adulto reflejan esta asimetría, ya que el nervio derecho se incurva por debajo de la arteria subclavia derecha (cuarto arco) y el izquierdo lo hace alrededor del **ligamento arterioso** (el derivado adulto del *ductus* arterioso, el segmento distal del cuarto arco pulmonar izquierdo).

Ramas principales de la aorta

En el embrión joven, cuando las aortas dorsales son todavía vasos pares, se desprenden de ellas tres grupos de ramas arteriales: **intersegmentaria dorsal, segmentaria lateral y segmentaria ventral** (figura 16-7). Estas ramas experimentan diversas modificaciones en su forma antes de adoptar su configuración adulta (tabla 16-4). Las arterias segmentarias ventrales se originan como un par de vasos que corren sobre las paredes dorsal y lateral del intestino y el saco vitelino. Con el cierre del intestino y el estrechamiento del mesenterio dorsal, ciertas ramas se fusionan en la línea media para formar el tronco celíaco y las mesentéricas superior e inferior.

Las **arterias umbilicales** comienzan como ramas segmentarias ventrales puras que irrigan al mesodermo de la alantoides, pero más adelante su raíz se conecta con los vasos intersegmentarios lumbares. Entonces los vasos umbilicales más proximales regresan y las ramas íntersegmentarias se convierten en las ramas principales de la aorta. A semejanza de sus homologas arterias subclavias en los brazos, las ramas arteriales, al comienzo pequeñas **(arterias ilíacas),** que irrigan las yemas de las piernas aparecen como ramas de la ramas intersegmentarias dorsales (lumbares) de la aorta. No obstante, después de que las arterias umbilicales engloban los segmentos proximales de los vasos intersegmentarios, las arterias ilíacas parecen nacer como ramas de las arterias umbilicales.

Arterias de la cabeza

Las arterias que irrigan la cabeza se originan en dos fuentes. En situación ventral, el sistema de los arcos aórticos (primero a tercero y sus raíces correspondientes) da origen a las arterias que irrigan la cara **(arterias carótidas externas)** y la parte frontal de la base del cerebro **(arterias carótidas internas)** (figura 16-5).

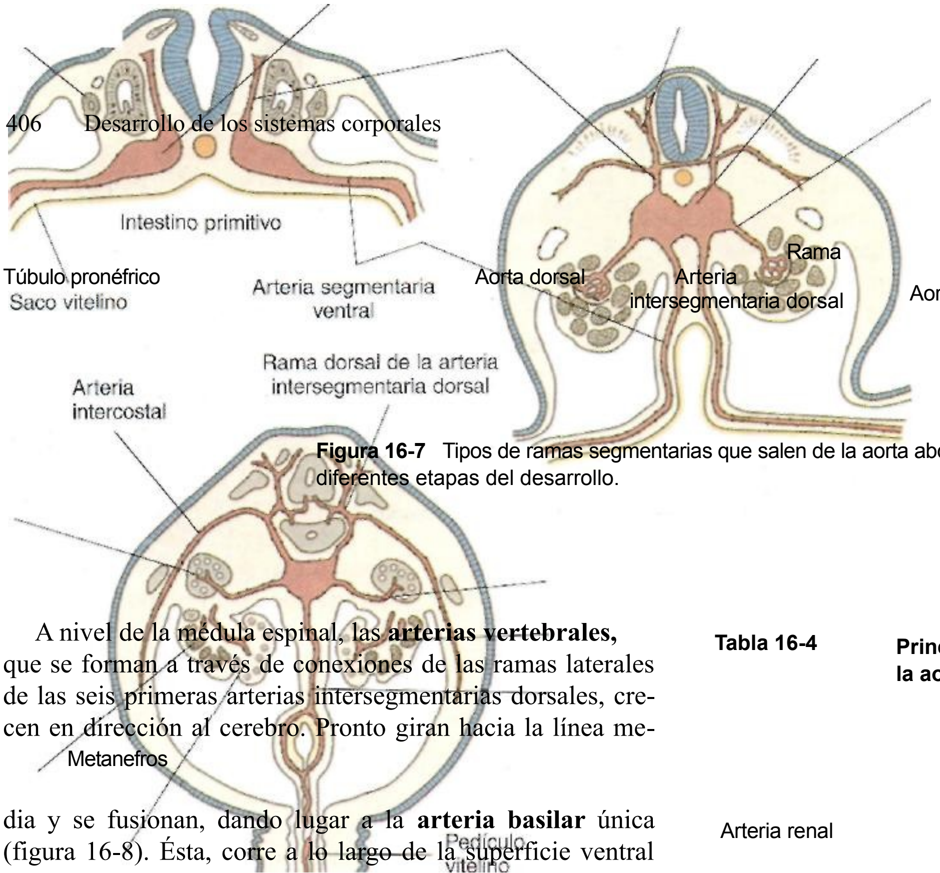

Intestino primitivo
Túbulo pronéfrico
Saco vitelino
Arteria segmentaria ventral
Aorta dorsal
Arteria intersegmentaria dorsal
Rama
Aorta dorsal
Arteria segmentaria lateral
Rama dorsal de la arteria intersegmentaria dorsal
Arteria intercostal
Metanefros
Pedículo vitelino
Mesonefros
Gónad
Arteria renal
Arteria gonadal
Arteria mesentérica superior

Figura 16-7 Tipos de ramas segmentarias que salen de la aorta abdominal en diferentes etapas del desarrollo.

A nivel de la médula espinal, las **arterias vertebrales,** que se forman a través de conexiones de las ramas laterales de las seis primeras arterias intersegmentarias dorsales, crecen en dirección al cerebro. Pronto giran hacia la línea media y se fusionan, dando lugar a la **arteria basilar** única (figura 16-8). Ésta, corre a lo largo de la superficie ventral del tronco cerebral, al que irriga una serie de arterias pares. Conforme la arteria basilar y las carótidas internas se aproximan al nivel del diencéfalo, ramas de cada uno de estos vasos principales crecen y se fusionan, formando las **arterias comunicantes posteriores,** que unen las circulaciones de las arterias basilar y carótida interna. Otras dos pequeñas ramas del sistema de la carótida interna se anastomosan en la línea media para completar un anillo vascular **(polígono de Willis),** situado en la base del diencéfalo y que encierra al quiasma óptico y al tallo de la hipófisis. El polígono de Willis es una adaptación estructural que asegura un abastecimiento continuo de sangre en caso de que se ocluya alguna de las arterias principales que irrigan el cerebro.

Tabla 16-4 **Principales ramas arteriales de la aorta**

Vasos embrionarios	Derivados adultos
RAMAS INTERSEGMENTARIAS DORSALES (PARES)	
Intersegmentaria cervical (1-16)	Ramas laterales que se unen para convertirse en las arterias vertebrales
Séptimas ¡intersegmentarias	Arterias subclavias
Intersegmentarias torácicas	Arterias intercostales
Intersegmentarias lumbares	Arterias ilíacas
RAMAS SEGMENTARIAS LATERALES	
Hasta 20 pares de vasos que irrigan al mesonefros	Arterias suprarrenales, renales y gonadales (ováricas o espermáticas)
RAMAS SEGMENTARIAS VENTRALES*	
Vasos vitelinos	Tronco celíaco, arterias mesentéricas superior e inferior
Vasos alantoideos	Arterias umbilicales

Originalmente pares en áreas en las cuales la misma aorta embrionaria es par.

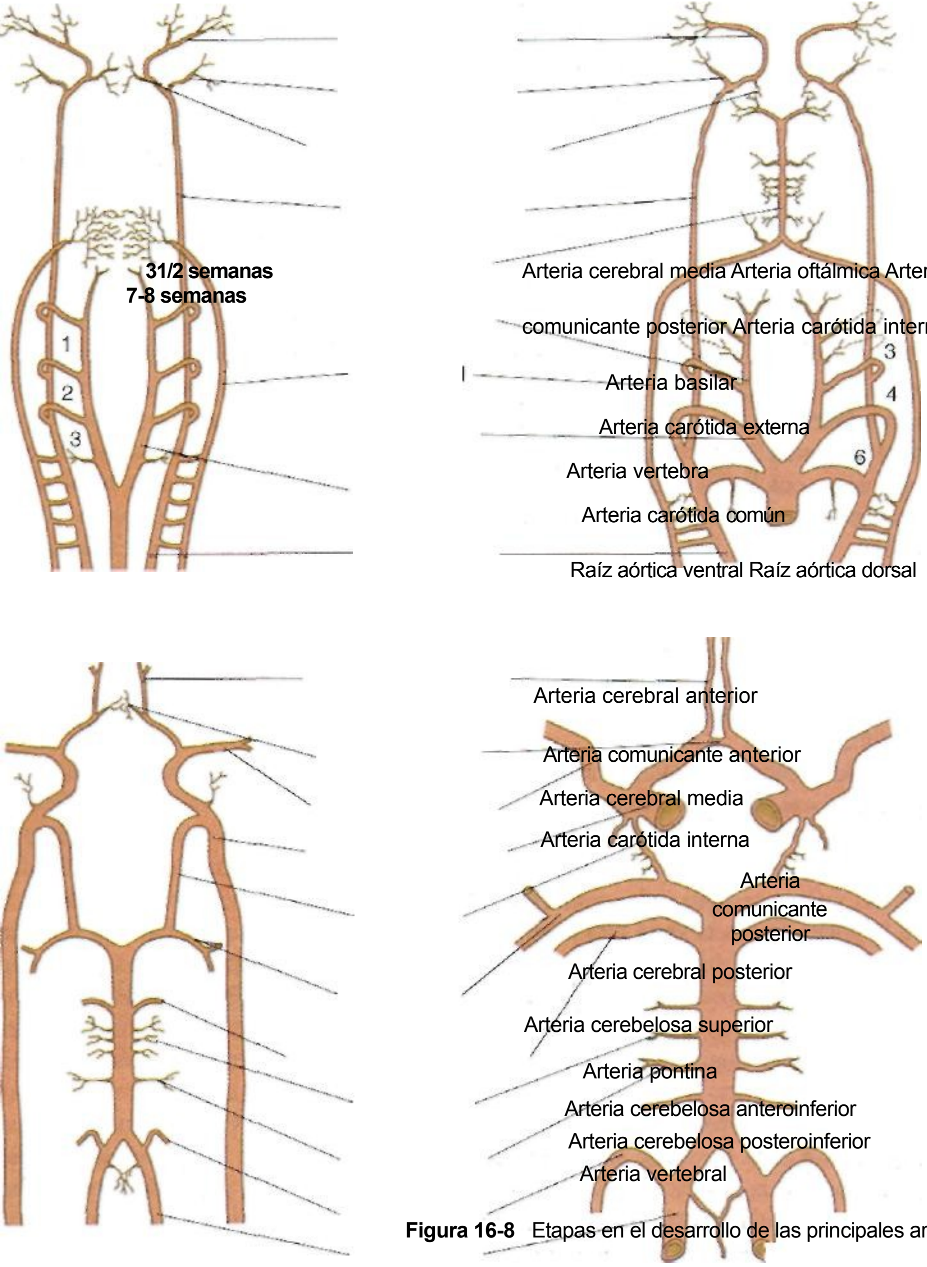

31/2 semanas
7-8 semanas
5 semanas
Adulto
1
2
3
3
4
6
I
Arteria cerebral media Arteria oftálmica Arteria
comunicante posterior Arteria carótida interna
Arteria basilar
Arteria carótida externa
Arteria vertebra
Arteria carótida común
Raíz aórtica ventral Raíz aórtica dorsal
Arteria cerebral anterior
Arteria comunicante anterior
Arteria cerebral media
Arteria carótida interna
Arteria comunicante posterior
Arteria cerebral posterior
Arteria cerebelosa superior
Arteria pontina
Arteria cerebelosa anteroinferior
Arteria cerebelosa posteroinferior
Arteria vertebral

Figura 16-8 Etapas en el desarrollo de las principales arterias que irrigan el cerebro.

Arterias coronarias

Aunque por intuición se esperaría que las arterias coronarias surgiesen como ramas de la aorta, los estudios experimentales han demostrado que las células endoteliales precursoras de las arterias coronarias surgen del mismo primordio celular que el futuro epicardio, migran hacia la aorta e invaden su pared. Las células musculares lisas de los vasos coronarios tienen un único origen mesodérmico puro en vez de un origen mixto de la cresta neural y del mesodermo como se observa en los derivados de los arcos aórticos. Los estudios en que se han marcado las células con marcadores retrovirales confirman que las células progenituras de los vasos coronarios penetran en la pared del corazón que ya late cuando la capa epicárdica envuelve al miocardio y que después de formarse *in sítu,* las arterias coronarias conectan secundariamente con la aorta.

Desarrollo de las venas

Las venas siguen un complejo patrón de desarrollo morfológico que se caracteriza por la formación de redes muy irreguiares de capilares **y** el crecimiento posterior de ciertos conductos que se convierten en venas definitivas. A causa de los comienzos de múltiples conductos y las numerosas posibilidades de evolución (figura 16-9), el sistema venoso del adulto se caracteriza por una mayor incidencia de variaciones anatómicas que el sistema arterial. Una descripción detallada del desarrollo de los vasos venosos sobrepasa los alcances de este libro.

Venas cardinales

Las venas cardinales constituyen la base de la circulación venosa intraembrionaria. Aparecen varios grupos de venas cardinales en diferentes tiempos y lugares. En cualquier grupo de venas cardinales, algunos segmentos involucionan, **y** otros persisten, ya sea como conductos independientes o como componentes de venas complejas que incluyen también porciones de otras venas cardinales.

El patrón más primitivo de las venas cardinales consta de las **venas cardinales anteriores** y **posteriores** pares que drenan la sangre de la cabeza y del cuerpo hacia un par de cortas **venas cardinales comunes** (figura 16-9). Éstas últimas a su vez vacían su sangre en el **seno venoso** del corazón primitivo (figura 16-11).

En la región craneal las venas cardinales anteriores, que en sus orígenes eran simétricas, se transforman en las **venas yugulares internas** (figura 16-10). Conforme el corazón rota hacia la derecha, la base de la vena yugular interna izquierda se adelgaza. Al mismo tiempo un nuevo conducto anastomótico, que a la postre forma la **vena braquicefalica izquierda,** conecta la vena yugular interna izquierda con la derecha. A través de esta anastomosis la sangre que viene del lado izquierdo de la cabeza drena hacia la vena cardinal anterior derecha original, que acaba por convertirse en la **vena cava superior,** y que desemboca en la aurícula derecha del corazón. Entre tanto, la parte proximal de la vena cardinal común izquierda persiste en la forma de un pequeño vaso, el **seno coronario,** que será la vía final de drenaje de las venas coronarias, hacia la aurícula derecha del corazón.

En el tronco surge un par de **venas subcardinales** en asociación con el mesonefros en desarrollo. Las venas subcardinales están conectadas con las venas cardinales posteriores y entre sí a través de numerosas anastomosis. Tanto las venas poscardinales como las subcardinales drenan los riñones mesonéfricos a través de numerosas ramas laterales pequeñas. Conforme los riñones mesonéfricos comienzan su regresión, las venas que los drenan también comienzan a regresar. En este momento aparece un par de **venas supracardinales** en la pared del cuerpo situado dorsalmente a las venas subcardinales. Más adelante, los tres grupos de venas cardinales del cuerpo involucionan en grados variables según las zonas, y los restos que permanecen constituirán a la **vena cava inferior.** Ésta última forma un vaso único asimétrico que corre paralelo y a la derecha de la aorta (figura 16-9). La mayoría de las venas de las cavidades abdominal y torácica se derivan de la persistencia de segmentos del sistema de las venas cardinales.

Venas umbilicales y vitelinas

Las **venas umbilicales** y **vitelinas** extraembrionarias se originan como unos pares de vasos simétricos que drenan por separado en el seno venoso del corazón (figura 16-11). Con el tiempo, estos vasos se asocian estrechamente con el hígado que está en su fase de crecimiento rápido. Las venas vitelinas, que drenan el saco vitelino, desarrollan grupos de conductos anastomóticos tanto dentro como fuera del hígado. Fuera de él, las dos venas vitelinas y sus conductos anastomóticos paralelos se relacionan con el duodeno. A través de la persistencia de algunos conductos y la desaparición de otros se forma la **vena porta hepática,** que drena los intestinos. Dentro del hígado el plexo vitelino se transforma en un lecho capilar, que permite una distribución amplia de los materiales alimenticios que son absorbidos en el intestino hacia las partes funcionales del hígado. Desde el lecho capilar hepático la sangre que llega del sistema de la vena porta pasa hacia un grupo de **venas hepáticas** que vacían la sangre en el seno venoso.

Las venas umbilicales, que en sus orígenes son simétricas, pronto pierden sus segmentos hepáticos y termina directamente en el hígado al combinarse con el plexo vascular intrahepático de las venas vitelinas. Pronto se forma un canal grande, el ***ductus* venoso,** que deriva gran parte de la sangre que entra por la vena umbilical izquierda directamente y a través del hígado hacia la vena cava inferior. El *ductus* venoso es una importante adaptación que permite el mantenimiento del patrón funcional embrionario de la circulación sanguínea. Pronto la vena umbilical derecha se degenera, lo cual convierte a la vena umbilical izquierda en el único canal que lleva la sangre que se ha reoxigenado y purificado en la placenta de vuelta al cuerpo del embrión. El *ductus* venoso permite que la sangre placentaria oxigenada que entra pase de largo sin distribuirse por las redes capilares del hígado y que se distribuya en los órganos (por ejemplo, el cerebro y el corazón) que más la necesitan.

Venas pulmonares

Las venas pulmonares desde el punto de vista filogenético son las estructuras más recientes y se forman independientemente en vez de asumir porciones de los sistemas más antiguos de las venas cardinales. Provenientes de cada pulmón, los canales venosos de drenaje convergen hasta que terminan formando una sola **vena pulmonar común** de gran tamaño, que desemboca en la aurícula izquierda del corazón. Conforme la aurícula se expande, la vena pulmonar común se incorpora en su pared (figura 16-12). La absorción incorpora a la aurícula las dos primeras ramas de las venas pulmonares originales, lo que da como resultado la entrada de cuatro venas independientes en la aurícula izquierda.

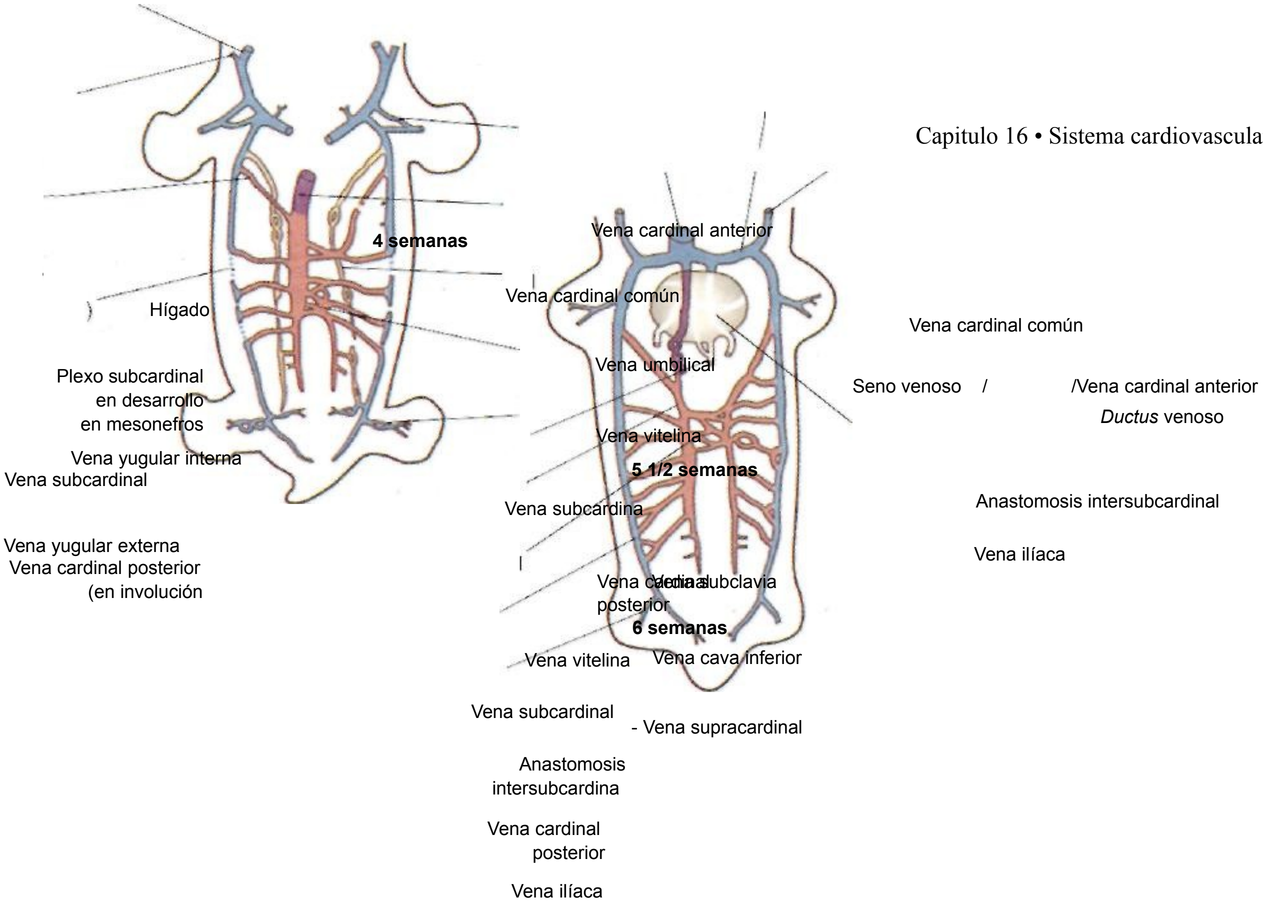

4 semanas
Vena cardinal anterior
Vena cardinal común
Hígado
Vena umbilical
Vena cardinal común
Seno venoso /
/Vena cardinal anterior
Ductus venoso
Plexo subcardinal
en desarrollo
en mesonefros
Vena vitelina
Vena yugular interna
Vena subcardinal
5 1/2 semanas
Vena subcardina
Anastomosis intersubcardinal
Vena yugular externa
Vena cardinal posterior
(en involución
Vena ilíaca
Vena cardinal
posterior
Vena subclavia
6 semanas
Vena vitelina
Vena cava inferior
Vena subcardinal
- Vena supracardinal
Anastomosis
intersubcardina
Vena cardinal
posterior
Vena ilíaca

Figura 16-9 Desarrollo del sistema de las venas cardinales en el embrión humano. Los colores de las venas cardinales embrionarias originales se conservan en todos los dibujos para facilitar la comprensión de los derivados de las venas adultas (basado en McClure CFW, Butler EG: *Am J Anat* 35:331 -383, 1925).

Desarrollo de los conductos linfáticos

El origen de los conductos linfáticos no se conoce del todo; una teoría sostiene que está en el endotelio venoso y otros lo atribuyen al mesodermo local. Cualquiera que sea su origen, el sistema linfático hace su aparición en la forma de **seis sacos linfáticos primarios** al final de la sexta semana del embarazo (figura 16-13). En el ángulo formado por las venas precardinales (futura yugular interna) y las venas subclavias aparecen dos **sacos linfáticos yugulares.** En el abdomen se forma un **saco linfático retroperitoneal** en la pared posterior del cuerpo en la raíz del mesenterio durante la octava semana. Algo más tarde aparece la **cisterna del quilo** en el mismo nivel pero en situación dorsal a la aorta. Más o menos al mismo tiempo surge un par de **sacos linfáticos posteriores** en la bifurcación de las venas femoral y ciática. Hacia el final de la novena semana aparecen los vasos linfáticos que conectan estos sacos.

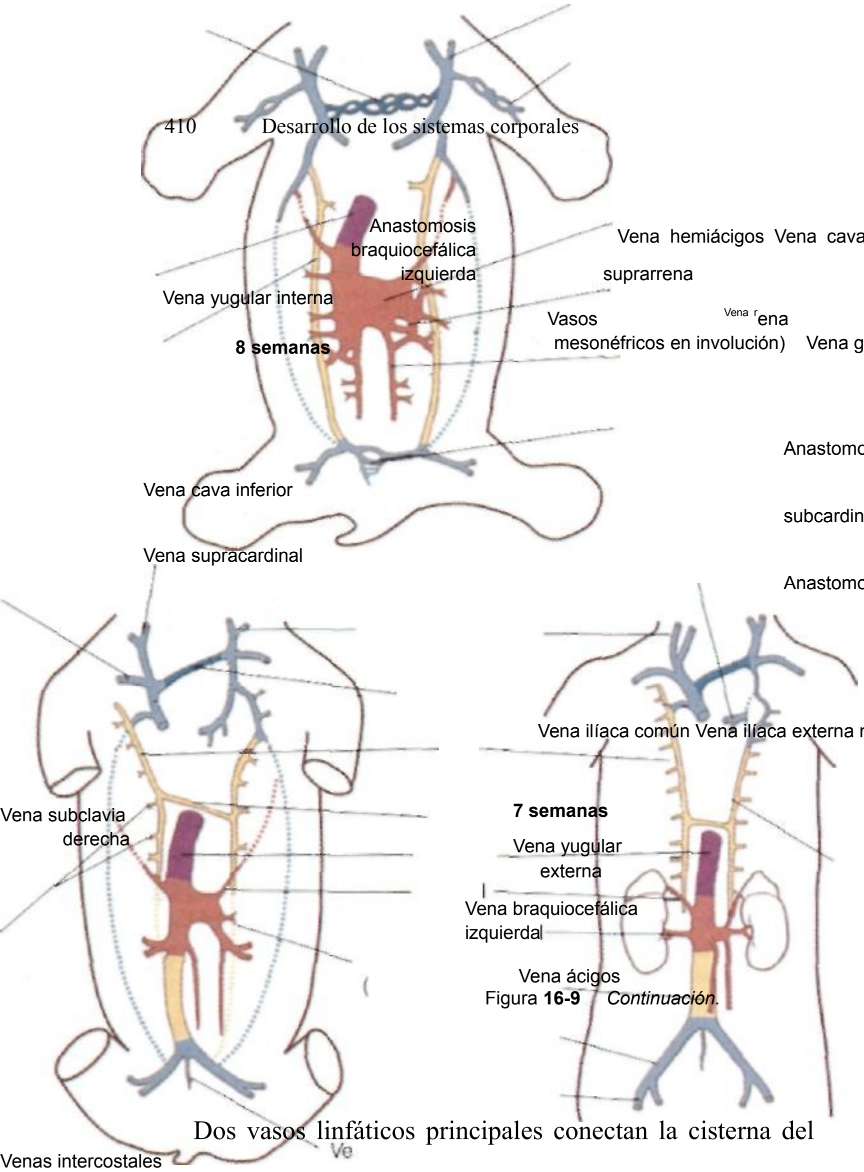

Anastomosis braquiocefálica izquierda
Vena hemiácigos
Vena cava inferior
Vena suprarrena
Vena yugular externa
Vena braquiocefálica izquierda
Seno coronario
Vena yugular interna
Vasos mesonéfricos en involución)
Vena renal
Vena gonadal
8 semanas
Anastomosis intersubcardinal
Anastomosis subcardinal-supracardinal
Vena gonadal
Anastomosis ilíaca
Vena cava inferior
Vena supracardinal
Vena ilíaca común
Vena ilíaca externa
Vena sacra media
Vena subclavia derecha
7 semanas
Vena yugular externa
Vena braquiocefálica izquierda
Vena ácigos
Término
Vena hemiácigos accesoria
Venas intercostales

Figura **16-9** *Continuación.*

Dos vasos linfáticos principales conectan la cisterna del quilo con los sacos linfáticos yugulares. Se forma una anastomosis entre estos dos conductos. Un vaso linfático único compuesto por la parte caudal del canal derecho, el segmento anastomótico, y la parte craneal del conducto izquierdo acaba por convertirse en el **conducto torácico** definitivo del adulto. Este conducto drena la linfa de la mayor parte del cuerpo y del lado izquierdo de la cabeza en el sistema venoso a nivel de la unión de las venas yugular interna y subclavia. El conducto linfático derecho, que drena el lado derecho de la cabeza y la parte superior del tórax y el brazo derecho, también desemboca en el sistema venoso en la localizacion original del saco yugular derecho.

DESARROLLO Y TABICACIÓN DEL CORAZÓN

Desarrollo inicial del corazón

Orígenes celulares

El corazón tubular inicial (figura 5-23) se deriva de varias fuentes tisulares. El tejido miocárdico auricular y ventricular se origina en un primordio bilateral de mesodermo esplácnico en forma de herradura (figura 5-21), que se fusiona en la línea media ventral para formar la masa inicial del tubo cardíaco primario. El tracto de salida tiene un origen celular bastante diferente, ya que los componentes endote-

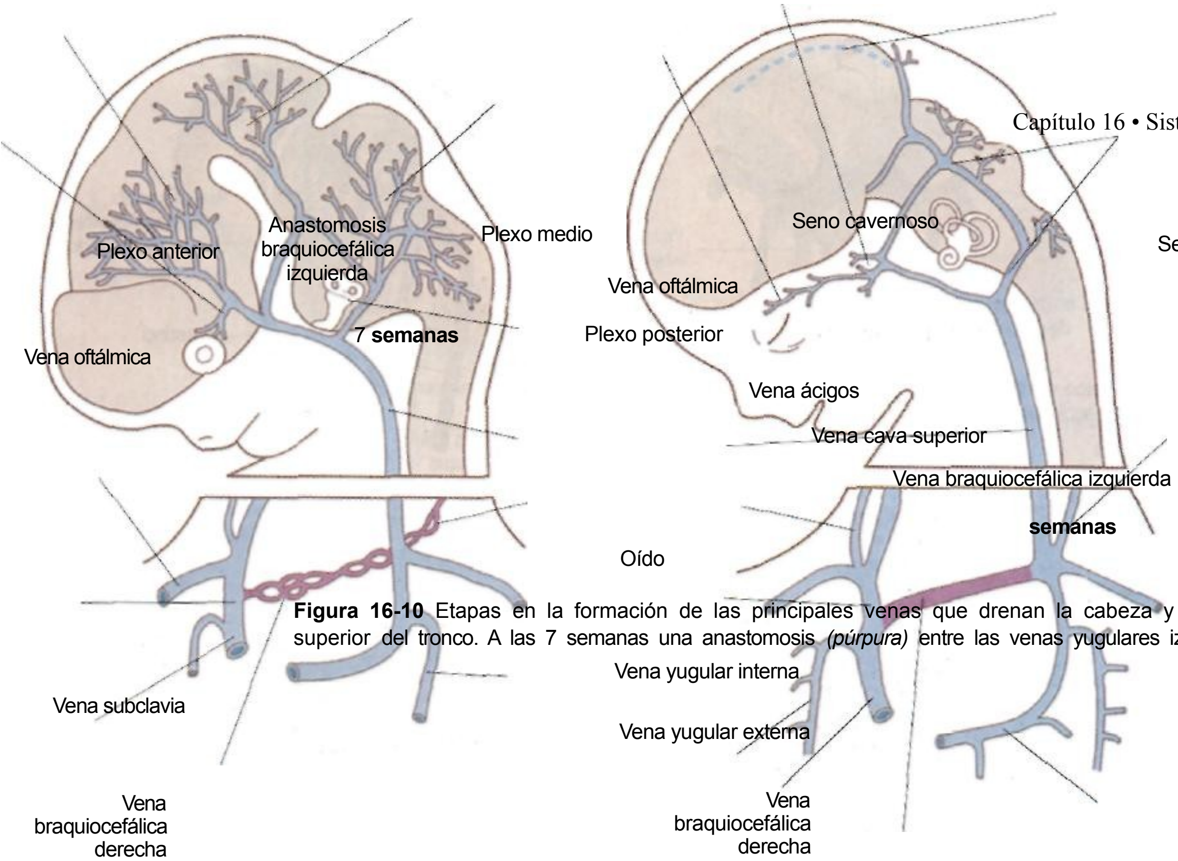

Plexo anterior
Anastomosis braquiocefálica izquierda
Plexo medio
Vena oftálmica
7 **semanas**
Vena subclavia
Vena braquiocefálica derecha
Vena cardinal común derecha
Seno cavernoso
Seno
Vena oftálmica
Plexo posterior
Seno
Vena ácigos
Vena cava superior
Vena braquiocefálica izquierda
10 semanas
Vena intercostal superior izquierda
Oído
Vena yugular interna
Vena yugular externa
Vena braquiocefálica derecha
Vena cardinal posterior izquierda
Seno coronario

Figura 16-10 Etapas en la formación de las principales venas que drenan la cabeza y la región superior del tronco. A las 7 semanas una anastomosis *(púrpura)* entre las venas yugulares izquierda y derecha constituye la base para el establecimiento de la vena braquiocefálica izquierda.

Hales provienen del mesodermo cefálico paraxial y lateral de la región de la plácoda ótica. Uno de los principales componentes celulares de la pared del tracto de salida deriva de la cresta neural craneal, más exactamente de la del nivel situado entre la mitad de la plácoda ótica y el extremo caudal del tercer somita (figura 11-9). Estos componentes craneales se integran con los primordios cardíacos bilaterales mientras se encuentran en la región cervical. Conforme el corazón desciende hacia la cavidad torácica, las células del tracto de salida derivadas de la región craneal lo acompañan.

Formación del asa

Cuando al final de la tercera semana el tubo cardíaco se forma, tiene una simetría bilateral (figura 5-23). Pronto experimenta un plegamiento característico hacia la derecha, por lo cual es la primera estructura asimétrica que aparece en el cuerpo del embrión (la base molecular inicial de la asimetría del embrión se discute en la pág. 73). Además de estas cascadas moleculares, ciertos genes cardíacos específicos también parecen intervenir en la formación inicial del asa del tubo cardíaco. Los bloqueos de tres tipos de factores de transcripción cardíacos (Nkx-2, MEF-2 y d-HAND y eHAND) se caracterizan por la detención del desarrollo cardíaco en la etapa de formación del asa. La primera indicación molecular del desarrollo asimétrico del tubo cardíaco es el desplazamiento en la expresión del factor de transcripción **e-Hand** desde ambos lados hacia el lado caudal izquierdo del tubo cardíaco. El **d-Hand** se expresa de forma predominante en el primordio del ventrículo derecho. Las moléculas *Hand* pueden desempeñar un papel en la interpretación de las señales moleculares asimétricas primitivas y en la expresión de esta información en las células, lo que da como resultado la formación del asa.

La caracterización de la base celular para la formación del asa cardíaca ha resultado muy difícil. Aunque se ha demostrado claramente que la formación del asa es una propiedad intrínseca del tubo cardíaco en desarrollo, para lograr

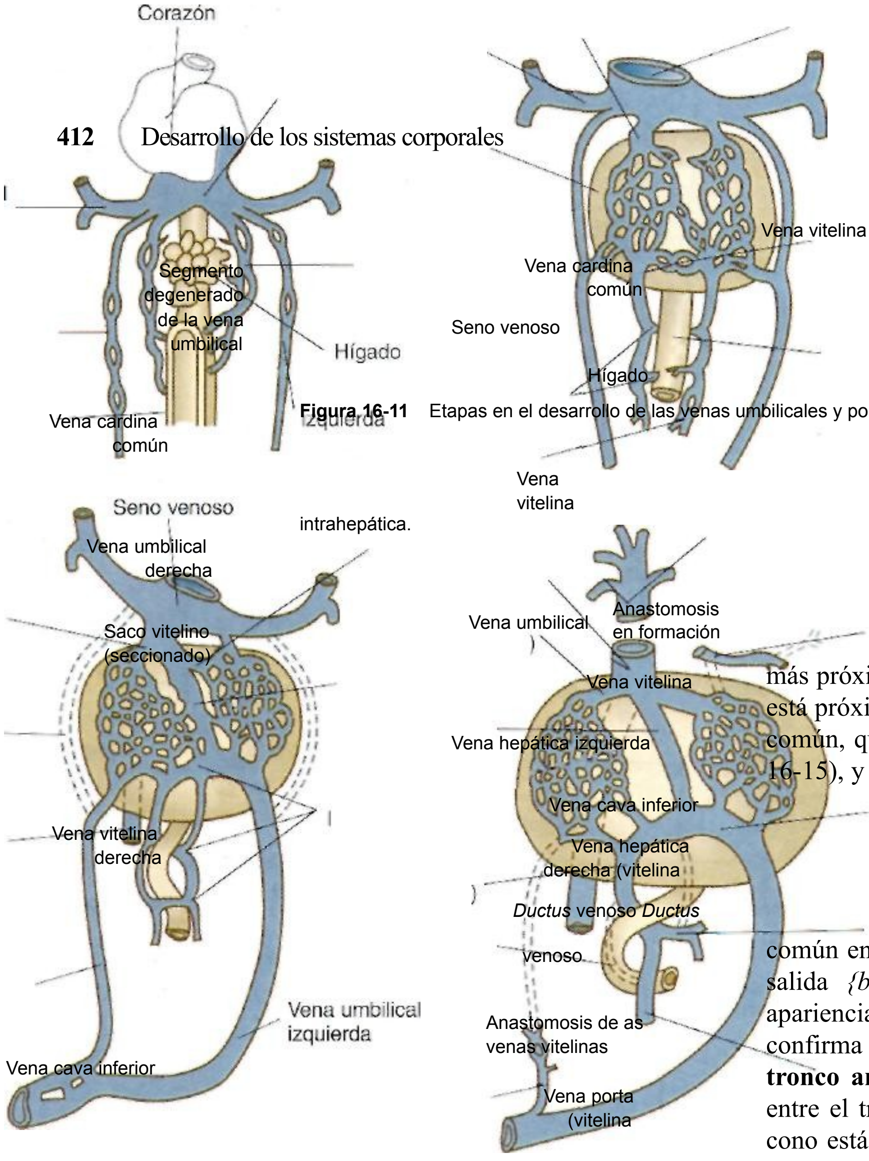

Corazón
Segmento degenerado de la vena umbilical
Hígado
Vena cardina común
Seno venoso
Vena umbilical derecha
Saco vitelino (seccionado)
Vena vitelina derecha
Vena umbilical izquierda
Vena cava inferior
Vena cardina común
Seno venoso
Hígado
Vena vitelina
Vena vitelina derecha
Seno venoso
Vena cava superior (cardinal común derecha)
Seno portal
Anastomosis de las venas vitelinas dentro del hígado
Vena esplénica
Intestino
Vena mesentérica superior
Vena umbilical
Anastomosis en formación
Vena vitelina
Vena hepática izquierda
Vena cava inferior
Vena hepática derecha (vitelina
Ductus venoso Ductus venoso
Anastomosis de as venas vitelinas
Vena porta (vitelina
Duodeno
Seno coronario (parte proximal de la vena cardinal común izquierda)
Vena umbilical derecha
Vena umbilical derecha

Figura 16-11 Etapas en el desarrollo de las venas umbilicales y porta hepática y la circulación intrahepática.

este efecto se han postulado factores tan diversos como microtúbulos, haces de actina localizados asimétricamente, presión de la gelatina cardíaca y cambios individuales en la forma de las células miocárdicas.

El resultado de la formación del asa cardíaca es un corazón en forma de S, en el cual la parte del flujo de entrada que inicialmente es caudal **(aurícula)** termina colocada en la región situada dorsal del tracto de salida. Éste último recibe el nombre de ***bulbus*** *coráis* (figura 16-14). En la formación inicial del asa la rama craneal de la S representa el *bulbus coráis,* y la rama media representa la parte ventricular del corazón, en la que el primordio del ventrículo derecho está más próximo al tracto de salida y el del ventrículo izquierdo está próximo a la rama caudal. La rama caudal es la aurícula común, que algo más tarde crece hacia ambos lados (figura 16-15), y un tabique interno comienza a dividir el ventrículo común en una cámara derecha y una izquierda. El tracto de salida *{bulbus coráis* del corazón inicial) conserva su apariencia tubular macroscópica. Su parte distal, que se confirma con el sistema de los arcos aórticos, se denomina **tronco arterioso.** El corto segmento de transición situado entre el tronco y el ventrículo se llama **cono arterioso.** El cono está separado de los ventrículos por unos surcos poco marcados.

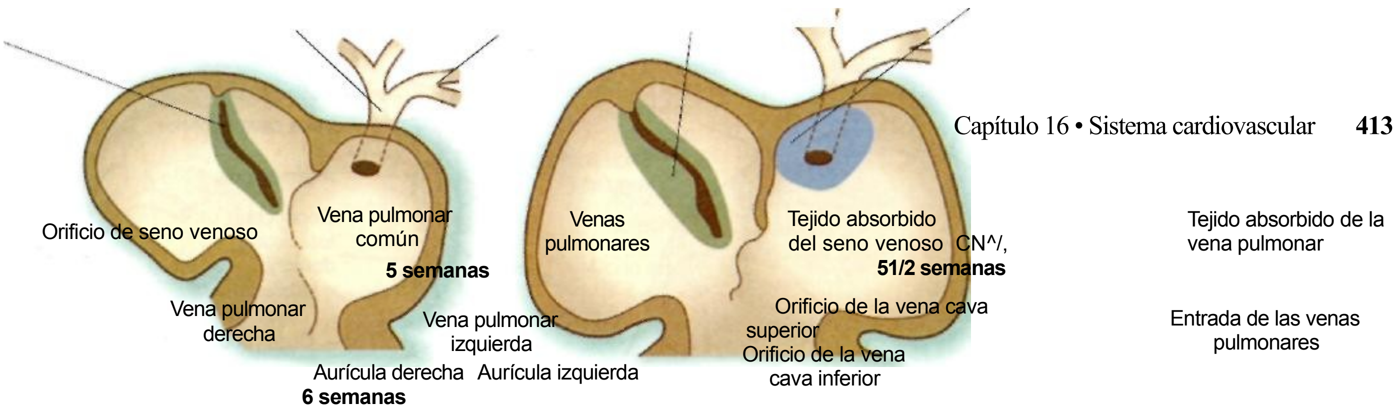
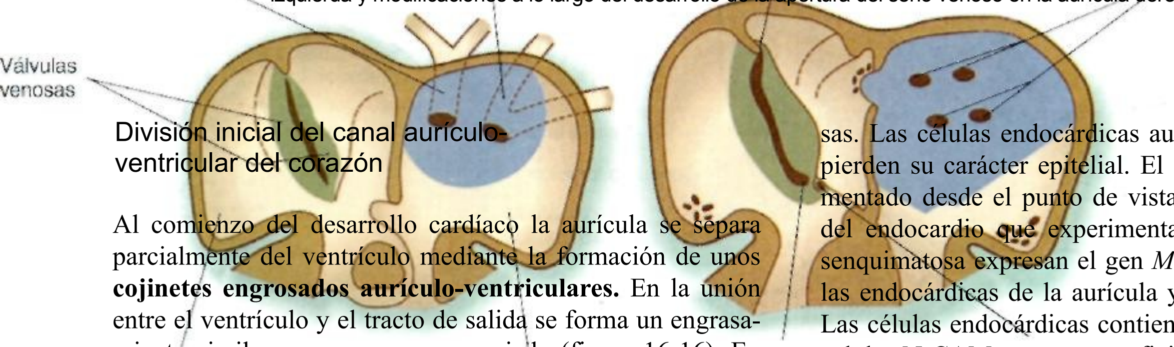

Orificio de seno venoso
Vena pulmonar común
5 semanas
Vena pulmonar derecha
Vena pulmonar izquierda
Aurícula derecha
Aurícula izquierda
6 semanas
Venas pulmonares
Tejido absorbido del seno venoso
CN^/,
51/2 semanas
Orificio de la vena cava superior
Orificio de la vena cava inferior
Tejido absorbido de la vena pulmonar
Entrada de las venas pulmonares

Figura 16-12 Etapas de la absorción de la vena pulmonar común y sus ramas dentro de la pared de la aurícula izquierda y modificaciones a lo largo del desarrollo de la apertura del seno venoso en la aurícula derecha.


Válvulas venosas
Orificio del seno coronario
8 semanas

División inicial del canal aurículo-ventricular del corazón

Al comienzo del desarrollo cardíaco la aurícula se separa parcialmente del ventrículo mediante la formación de unos **cojinetes engrosados aurículo-ventriculares.** En la unión entre el ventrículo y el tracto de salida se forma un engrasamiento similar pero menos pronunciado (figura 16-16). En estas áreas la gelatina cardíaca, que está organizada como una membrana basal gruesa, se hernia hacia el canal aurículo-ventricular. Los cojinetes endocárdicos funcionan como válvulas primitivas que ayudan en la propulsión de la sangre hacia delante.

En respuesta a una acción inductiva ejercida por el miocardio subyacente, algunas células procedentes de dos áreas circunscritas del endocardio pierden su carácter epitelial y se transforman en células mesenquimatosas que migran hacia la gelatina cardíaca. Sólo en la región aurículo-ventricular y en el tracto de salida proximal las células endocárdicas responden a la inducción y se transforman en mesenquimatosas. Las células endocárdicas auriculares y ventriculares no pierden su carácter epitelial. El corazón primitivo está segmentado desde el punto de vista molecular. Los segmentos del endocardio que experimentan una transformación mesenquimatosa expresan el gen *Msx-1,* mientras que las células endocárdicas de la aurícula y el ventrículo no lo hacen. Las células endocárdicas contienen la molécula de adhesión celular N-CAM en sus superficies. Aquellas células que se transforman en mesenquima disminuyen la producción de la N-CAM. Se supone que esto facilita su conversión en células móviles.

Los estudios *in vivo* han demostrado que poco antes de la transformación de las células endocárdicas en mesenquima, aparecen en la gelatina cardíaca unas partículas de 20 a 50 nm de diámetro por debajo de estas células pero no bajo otras áreas del endocardio (figura 16-16). Estas partículas, que son producidas por las células miocárdicas subyacentes y que se llaman **adherones,** contienen un complejo molecular de proteoglicano, fibronectina y varias proteínas de la matriz. Una de estas proteínas, la ES-30, también se

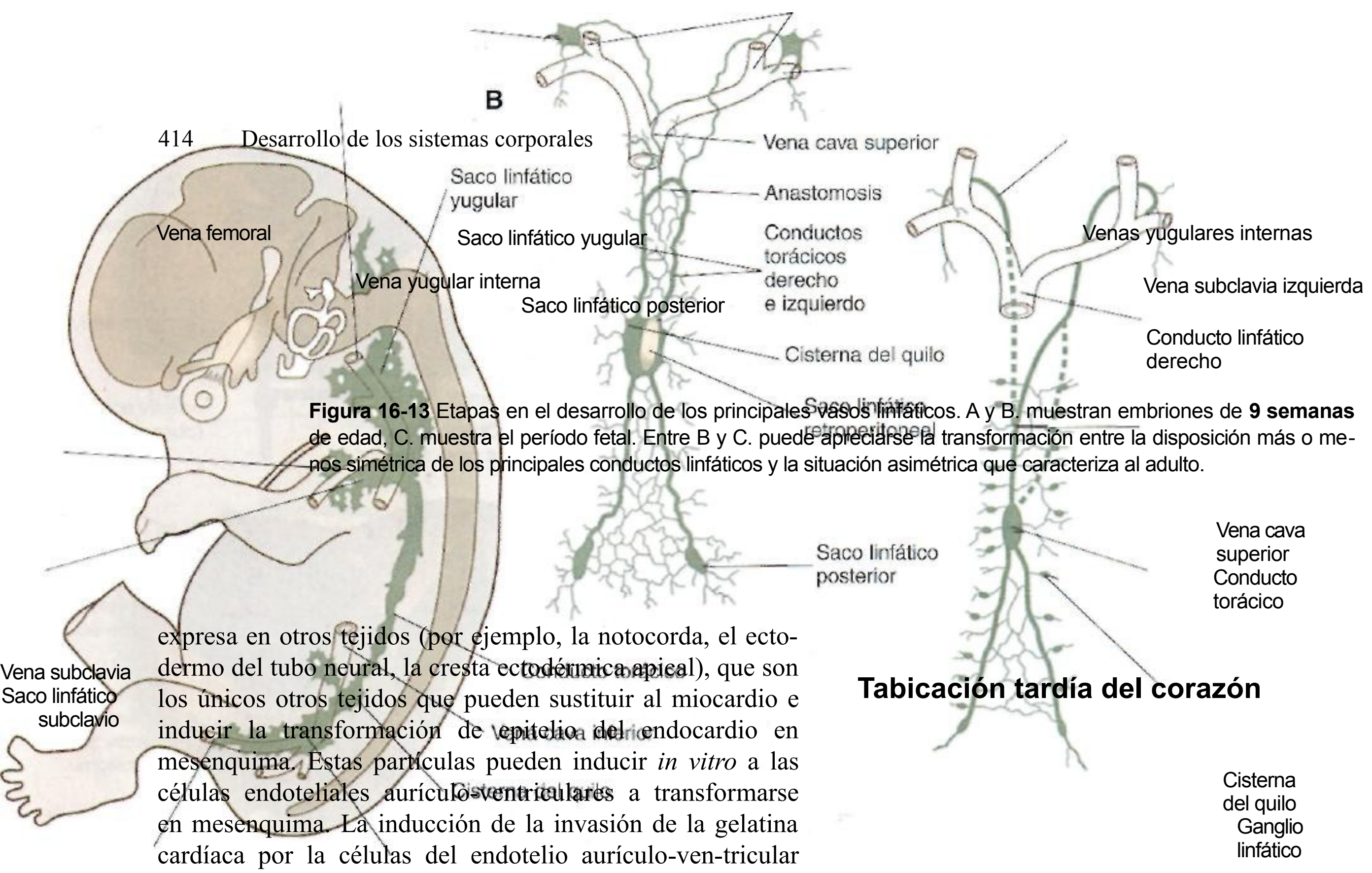

B
Saco linfático yugular
Vena femoral
Saco linfático yugular
Vena yugular interna
Saco linfático posterior
Vena cava superior
Anastomosis
Conductos torácicos derecho e izquierdo
Cisterna del quilo
Saco linfático retroperitoneal
Saco linfático posterior
Venas yugulares internas
Vena subclavia izquierda
Conducto linfático derecho
Vena cava superior
Conducto torácico
Cisterna del quilo
Ganglio linfático
Vena subclavia
Saco linfático subclavio
Conducto torácico
Vena cava inferior
Cisterna del quilo

Figura 16-13 Etapas en el desarrollo de los principales vasos linfáticos. A y B. muestran embriones de **9 semanas** de edad, C. muestra el período fetal. Entre B y C. puede apreciarse la transformación entre la disposición más o menos simétrica de los principales conductos linfáticos y la situación asimétrica que caracteriza al adulto.

expresa en otros tejidos (por ejemplo, la notocorda, el ectodermo del tubo neural, la cresta ectodérmica apical), que son los únicos otros tejidos que pueden sustituir al miocardio e inducir la transformación de epitelio del endocardio en mesenquima. Estas partículas pueden inducir *in vitro* a las células endoteliales aurículo-ventriculares a transformarse en mesenquima. La inducción de la invasión de la gelatina cardíaca por la células del endotelio aurículo-ven-tricular también se acompaña de la actividad del TGF-pl y el TGF-J33. Si este factor de crecimiento se inactiva, la transformación no se produce. Las células mesenquimatosas transformadas secretan proteasas, que pueden destruir los adherones inductivamente activos y restablecer la estabilidad morfogenética de las regiones de los cojinetes endocárdicos.

Estos acontecimientos celulares y moleculares constituyen la base inicial de la formación de las principales válvulas cardíacas. Los trastornos en estos procesos pueden explicar muchas de las malformaciones cardíacas.

Tabicación tardía del corazón

Separación de las aurículas de los ventrículos

Los cojinetes endocárdicos (figura 16-16), que posteriormente se convertirán en tejido conectivo denso, se forman en las paredes dorsal y ventral del canal aurículo-ventricular. Conforme crecen hacia el canal, los dos cojinetes se unen y separan el canal aurículo-ventricular en canales derecho e izquierdo (figuras 16-17 y 16-18). Los cojines endocárdicos en su fase inicial sirven como válvulas primitivas que ayudan a propulsar la sangre hacia delante a través del corazón. Posteriormente en el desarrollo, en el canal aurículo-ventricular aparecen unas delgadas hojas de las válvulas anatómicas. Las hojas valvulares definitivas no parecen provenir del tejido del cojinete endocárdico tanto como de una invaginación de los tejidos superficiales derivados del epicardio del surco aurículo-ventricular. La válvula que protege el canal

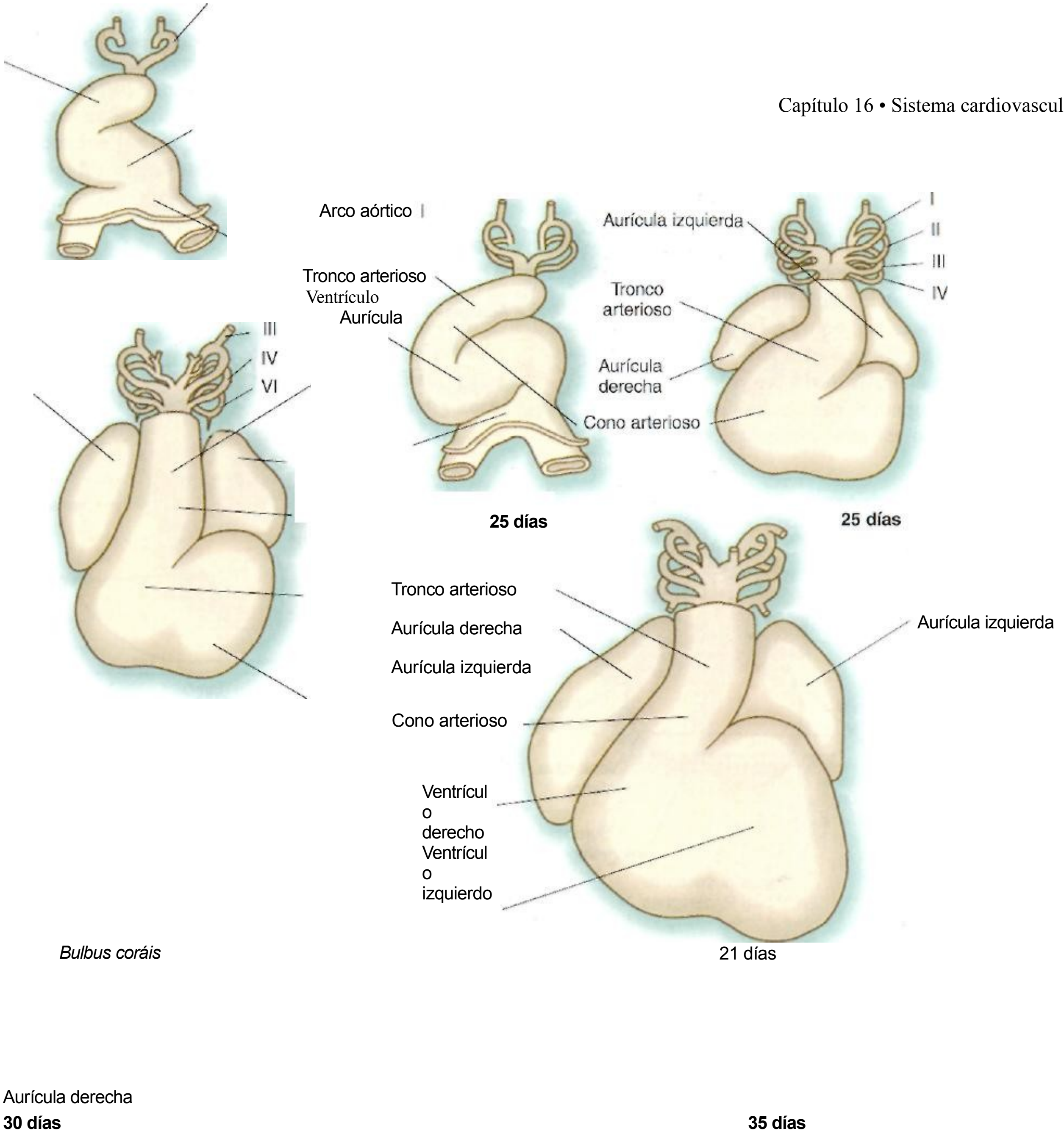

Arco aórtico I
Tronco arterioso
Ventrículo
Aurícula
25 días
Aurícula izquierda
I
II
III
IV
Tronco arterioso
Aurícula derecha
Cono arterioso
25 días
III
IV
VI
Tronco arterioso
Aurícula derecha
Aurícula izquierda
Cono arterioso
Ventrículo derecho
Ventrículo izquierdo
Aurícula izquierda
Bulbus coráis
21 días
Aurícula derecha
30 días
35 días

Figura 16-14 Vista ventral de corazones embrionarios humanos. Puede apreciarse la incurvacion del tubo cardíaco y el establecimiento de sus divisiones regionales.

aurículo-ventricular derecho desarrolla tres hojas **(válvula tricúspide),** pero la válvula del canal izquierdo **(mitral** o **bicúspide),** sólo desarrolla dos.

División de las aurículas

Mientras que los canales aurículo-ventriculares se forman, una serie de cambios estructurales dividen la aurícula común en dos cámaras independientes, derecha e izquierda. La división comienza en la quinta semana con el crecimiento descendente de un ***septum primum*** **interauricular** en forma de medialuna desde la pared craneal de la aurícula común (figura 16-18). Las puntas de la medialuna del *septum primum* se dirigen hacia el canal aurículo-ventricular y se fusionan con los cojinetes endocárdicos. El espacio que queda entre el borde libre del *septum primum* y los cojinetes endocárdicos se llama **foramen (orificio)** ***primum*** **interauricular.** Este orificio sirve como un atajo que permite el paso directo de la sangre desde la aurícula derecha a la izquierda.

Los cortocircuitos circulatorios presentes en el corazón en desarrollo satisfacen una necesidad muy práctica. Toda la sangre que llega entra en el lado derecho del *septum primum* interauricular. No obstante, a causa del desarrollo más tardío de los pulmones y de la deficiente capacidad de transporte los vasos pulmonares durante la mayor parte del período fetal, la circulación pulmonar no puede tolerar toda la carga sanguínea. Si el corazón tuviese que formar cuatro cámaras separadas por completo desde el comienzo, la circulación pulmonar estaría sujeta a un esfuerzo excesivo y el lado izquierdo del corazón no estaría bombeando sangre suficiente para favorecer el desarrollo normal de otras estructuras, en especial durante las primeras semanas.

El problema de mantener una carga circulatoria equilibrada en todas las cámaras del corazón se satisface mediante la existencia de dos cortocircuitos que permiten que la mayoría de la sangre circulante no tenga que pasar por los pulmones. Un cortocircuito es la conexión directa entre las dos aurículas, que permite que la sangre entre en la aurícu-

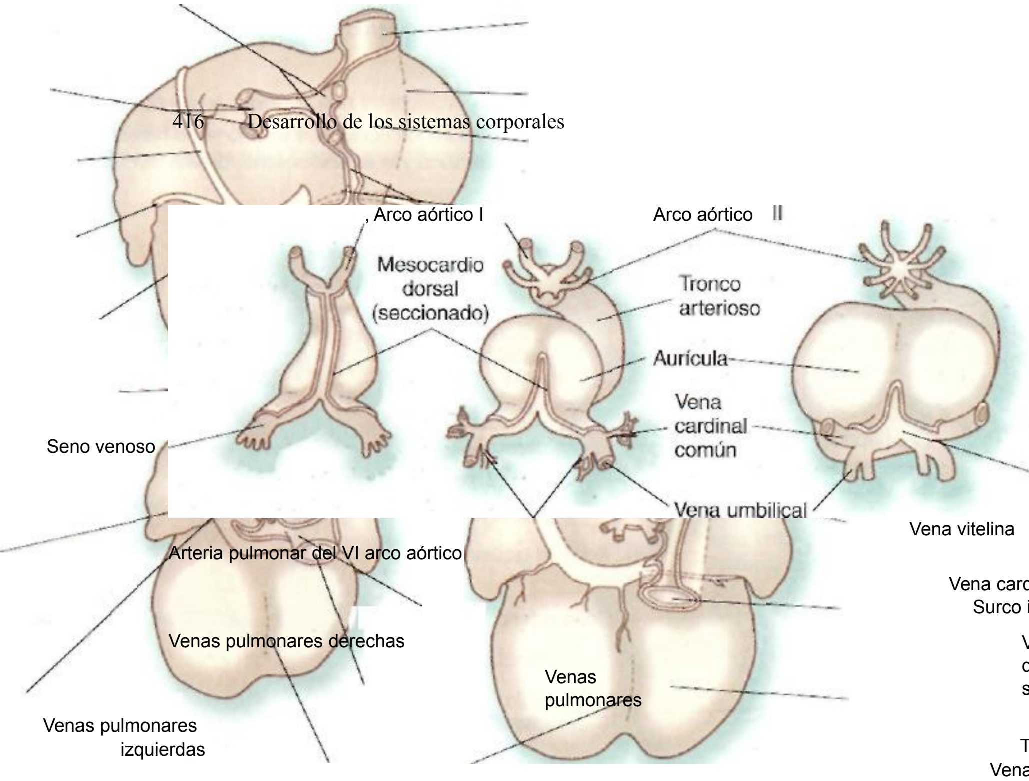

Arco aórtico I
Arco aórtico II
Mesocardio dorsal (seccionado)
Tronco arterioso
Aurícula
Vena cardinal común
Seno venoso
Vena umbilical
Seno venoso
Vena vitelina
Arteria pulmonar del VI arco aórtico
Vena cardinal común derecha
Surco interventricular
Venas pulmonares derechas
Vena cardinal común derecha (vena cava superior)
Venas pulmonares
Venas pulmonares izquierdas
Tronco pulmonar
Vena cava superior
Aurícula izquierda
Vena oblicua del ventrículo izquierdo
I Seno venoso
- Vena cava inferior
Gran vena cardíaca
Vena cava inferior
Vena cardinal común izquierda
Seno coronario (parte proximal de la vena cardinal común izquierda)
Ventrículo derecho
Surco terminal Seno venoso
Ventrículo izquierdo
Reflexión pericárdica Pequeña vena cardíaca
Vena cava inferior Ventrículo derecho Vena cardíaca media

Figura 16-15 Vista dorsal del desarrollo del corazón humano, en la cual pueden apreciarse los cambios de vasos venosos al corazón.

la derecha para eludir por completo la circulación pulmonar pasando de forma directa a la aurícula izquierda. Este cortocircuito permite el desarrollo funcional normal de la aurícula izquierda. Sin embargo, si toda la sangre que entra en la aurícula derecha pasase directamente a la izquierda, el ventrículo derecho no tendría resistencia contra la cual bombear y se volvería hipoplásico. Con la modificación de los orificios de los canales vasculares en la aurícula derecha, una importante cantidad de sangre también entra en el ventrículo derecho y sale de esa cámara a través del tracto de salida de la arteria pulmonar. La mayor parte de la sangre que sale del ventrículo derecho, que es demasiada para caber en la circulación pulmonar, evita a los pulmones a través del *ductus* arterioso y pasa directamente en la aorta descendente. Mediante estos dos mecanismos, el corazón funciona en su totalidad y se protege la circulación pulmonar.

Cuando el *septum primum* interauricular está a punto de fusionarse con los cojinetes endocardicos, un área de muerte celular genéticamente programada ocasiona la aparición de múltiples perforaciones cerca de su extremo craneal (figura 16-18). Conforme el borde libre del *septum primum* se fusiona con los cojinetes endocardicos, obliterando el *foramen primum,* las perforaciones craneales del *septum primum* confluyen y dan lugar al **foramen (orificio) interauricular *secundum.*** Este nuevo orificio preserva la conexión directa entre las dos aurículas.

Poco después de la aparición del foramen *secundum,* comienza a formarse un tabique a la derecha del *septum primum,* el *septum secundum* que tiene forma de medialuna. Esta estructura, que crece desde la parte dorsal hacia la ventral de la aurícula, delimita el **foramen oval.** La posición del foramen oval permite que casi toda la sangre que entra en la aurícula derecha proveniente de la vena cava inferior pase directamente a la aurícula derecha a través de él y del foramen *secundum.* Sin embargo, la disposición de los dos tabiques interauriculares les permite actuar como

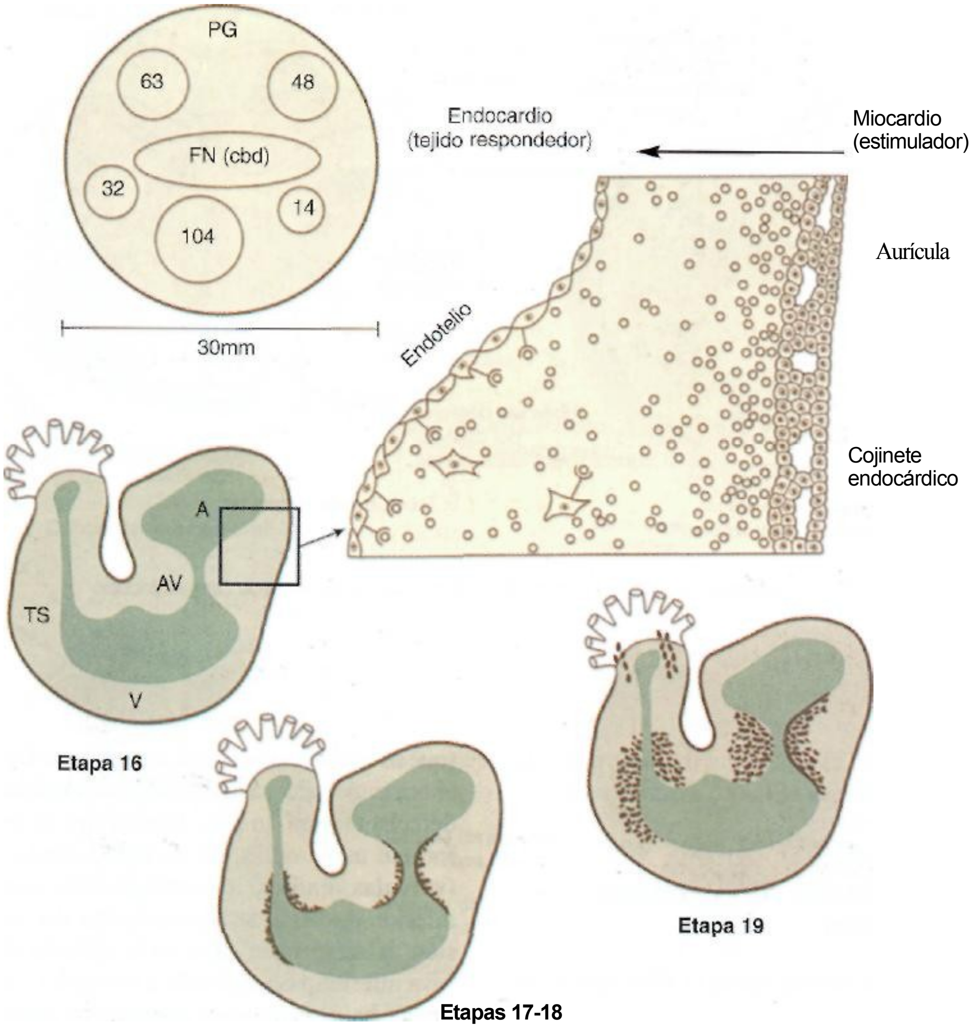


Figura 16-16 Invasión de los cojinetes endocardicos por las células mesenquimatosas en el desarrollo del corazón de ave. El dibujo a gran aumento de arriba a la derecha muestra detalles de la transformación de las células endocárdicas en mesenquimatosas. También puede verse un modelo hipotético de la partícula de 30-nm similar al adherón que parece inducir esta transformación en las células endocárdicas. A: aurícula, AV: canal aurículo-ventricular, *FN: (cbd),* fibronectina (dominio de enlace celular), TS: tracto de salida, PG: proteoglicano, V: ventrículo; *círculos numerados,* otras proteínas (modificado de Bolender DL, Markwald RR. En Feinberg Rn, Sherer GK, eds.: *The development of the vascular system,* Basilea, Suiza, 1991, Karger, págs. 109-124).

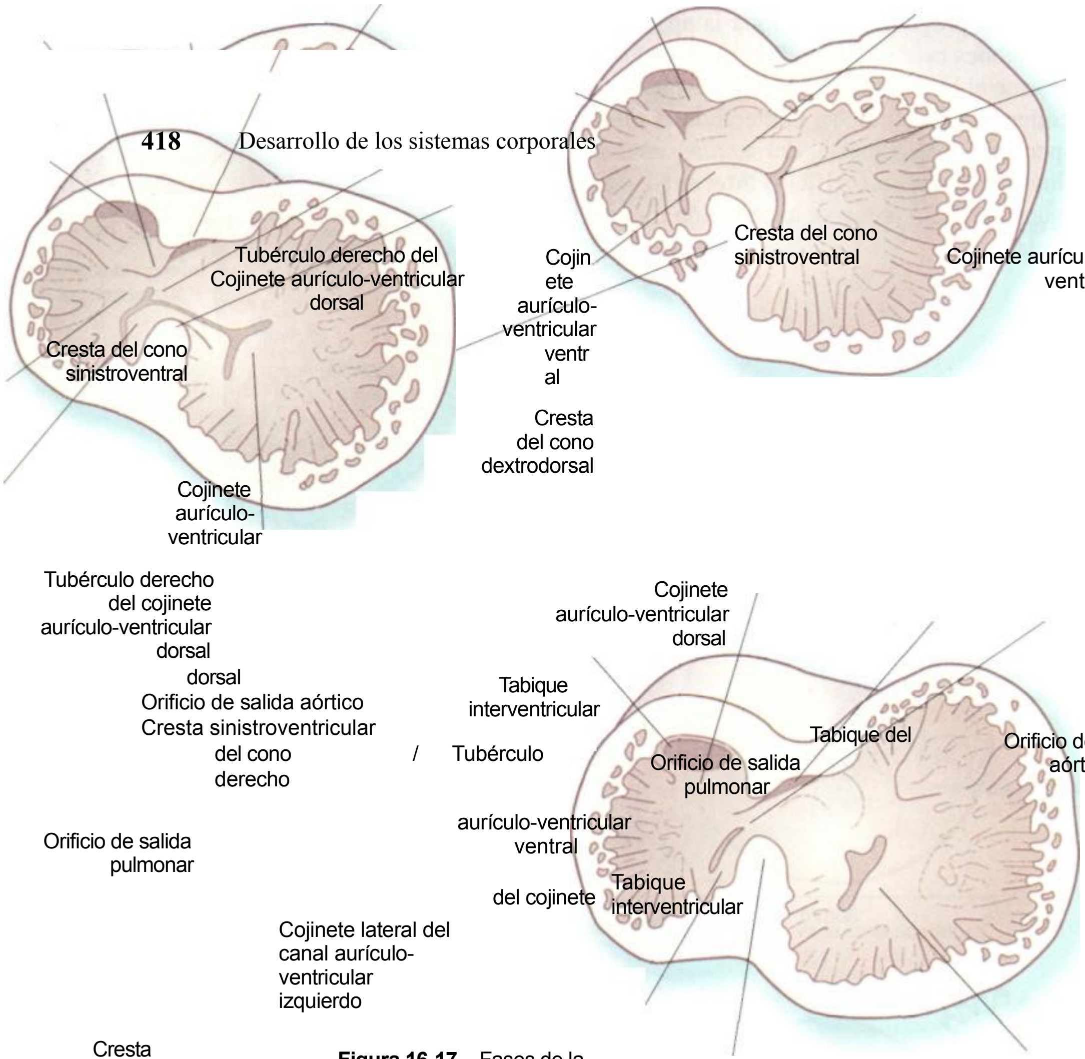

Tubérculo derecho del
Cojinete aurículo-ventricular dorsal
Cresta del cono sinistroventral
Cojinete aurículo-ventricular
Cojinete aurículo-ventricular ventral
Cresta del cono dextrodorsal
Cresta del cono sinistroventral
Cojinete aurículo-ventricular ventral
Orificio aurículo-ventricular izquierdo
Tubérculo derecho del cojinete aurículo-ventricular dorsal
dorsal
Orificio de salida aórtico
Cresta sinistroventricular del cono derecho
Orificio de salida pulmonar
Cojinete lateral del canal aurículo-ventricular izquierdo
Cresta dextrodorsal del cono
Tubérculo derecho del cojinete aurículo-ventricular dorsal
Cojinete aurículo-ventricular dorsal
Tabique interventricular
/ Tubérculo
aurículo-ventricular ventral
del cojinete
Orificio de salida pulmonar
Tabique del
Orificio de salida aórtico
Tabique interventricular
Tubérculo derecho del cojinete aurículo-ventricular ventral
Tubérculo derecho del cojinete aurículo-ventricular dorsal
Tabique
Primordio de la cúspide lateral (dorsal) de la válvula mitral

Figura 16-17 Fases de la división del canal aurículo-ventricular vistas desde la cara ventricular.

una válvula de una sola vía, es decir, que la sangre puede cruzar de la aurícula derecha hacia la izquierda pero no en el sentido contrario.

Desarrollo y absorción del seno venoso y de la aurícula derecha

Durante la etapa del corazón tubular recto, el seno venoso es una cámara simétrica bilateral en la cual desembocan las principales venas del cuerpo (figura 16-11). Conforme se desarrolla la incurvación del corazón y se forman los tabiques interauriculares, la entrada del seno venoso en el corazón se desplaza por completo hacia la aurícula derecha (figuras 16-15 y 16-18). Cuando esto sucede, el cuerno derecho del seno venoso se incorpora cada vez más a la pared de la aurícula derecha, de forma que el cuerno derecho o **seno coronario** (que es el canal de drenaje común para las venas coronarias), ahora muy reducido, desemboca directamente en la aurícula derecha (figura 16-12). También en la aurícula derecha, se forman unos repliegues de tejido similares a unas válvulas **(válvulas venosas)** a la entrada de las venas cavas superior e inferior. A causa de la orientación del orificio y de su presión, la sangre que entra en la aurícula derecha por la vena cava inferior pasa casi toda a través del cortocircuito interauricular hacia la aurícula derecha, en tanto que la sangre que viene de la vena cava superior y el seno coronario fluye a través de la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho.

División de los ventrículos

Cuando los tabiques interauriculares están comenzando a formarse, comienza a crecer un **tabique interventricular**

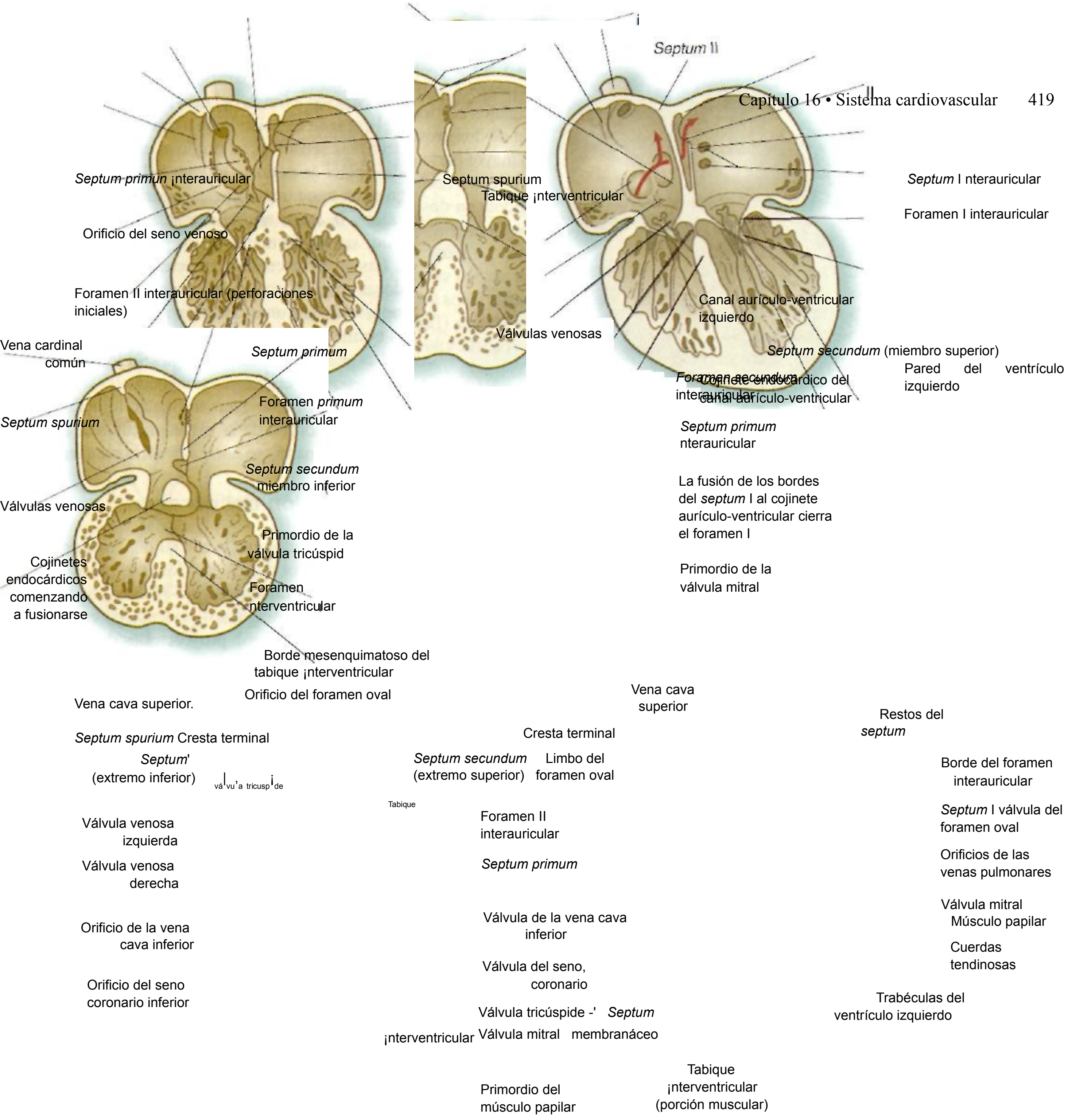

Septum II
Septum primun ¡nterauricular
Orificio del seno venoso
Foramen II interauricular (perforaciones iniciales)
Septum spurium
Tabique ¡nterventricular
Válvulas venosas
Septum I nterauricular
Foramen I interauricular
Canal aurículo-ventricular izquierdo
Septum secundum (miembro superior)
Pared del ventrículo izquierdo
Foramen secundum interauricular
Cojinete endocárdico del canal aurículo-ventricular
Septum primum nterauricular
La fusión de los bordes del septum I al cojinete aurículo-ventricular cierra el foramen I
Primordio de la válvula mitral
Vena cardinal común
Septum primum
Foramen primum interauricular
Septum spurium
Septum secundum miembro inferior
Válvulas venosas
Primordio de la válvula tricúspid
Cojinetes endocárdicos comenzando a fusionarse
Foramen nterventricular
Borde mesenquimatoso del tabique ¡nterventricular
Orificio del foramen oval
Vena cava superior.
Septum spurium Cresta terminal
Septum' (extremo inferior)
válvula tricuspide
Válvula venosa izquierda
Válvula venosa derecha
Orificio de la vena cava inferior
Orificio del seno coronario inferior
Tabique
¡nterventricular
Vena cava superior
Cresta terminal
Septum secundum (extremo superior)
Limbo del foramen oval
Foramen II interauricular
Septum primum
Válvula de la vena cava inferior
Válvula del seno, coronario
Válvula tricúspide -'
Septum membranáceo
Válvula mitral
Primordio del músculo papilar
Tabique ¡nterventricular (porción muscular)
Restos del septum
Borde del foramen interauricular
Septum I válvula del foramen oval
Orificios de las venas pulmonares
Válvula mitral
Músculo papilar
Cuerdas tendinosas
Trabéculas del ventrículo izquierdo

Figura 16-18 Etapas de la tabicación del corazón (tomado de Patten BM: *Human embryoíogy,* 3a. ed., Nueva York, 1988, McGraw-Hill).

desde el vértice del ventrículo común hacia los cojinetes endocárdicos aurículo-ventriculares. La división inicial del ventrículo común también se ve reflejada en la superficie externa del corazón por la presencia de un surco (figura 16-19). Aunque al comienzo existe un **foramen interventricular,** al final se oblitera. Esto se logra mediante: 1) el crecimiento del tabique interventricular muscular, 2) una contribución del tejido de la cresta truncoconal que divide el tracto de salida del corazón, y 3) un componente membranoso derivado del tejido conectivo del cojinete endocárdico.

División del tracto de salida del corazón

En el corazón tubular inicial el tracto de salida es un tubo sencillo, el bulbo cardíaco. Cuando comienza a formarse el tabique interventricular, el bulbo se alarga y puede dividirse en un cono arterioso proximal y un tronco arterioso distal (figura 16-14). Si bien al comienzo es un canal único, el tracto de salida se divide en canales aórticos y pulmonares separados gracias a la aparición de dos **crestas troncoconales** espirales, que derivan en su mayor parte del mesénquima de la cresta neural. Estas crestas hacen relieve hacia la luz y acaban por fusionarse, dividiéndola en dos canales. El saco aórtico, que está localizado en situación distal a la región troncoconal, no contiene crestas. La partición del tracto de salida comienza cerca de la raíz aórtica ventral entre el cuarto y el sexto arcos y se extiende hacia los ventrículos haciendo un giro en espiral conforme avanza (figura 16-20). Esto explica la espiral parcial entre la aorta y la arteria pulmonar en el corazón adulto.

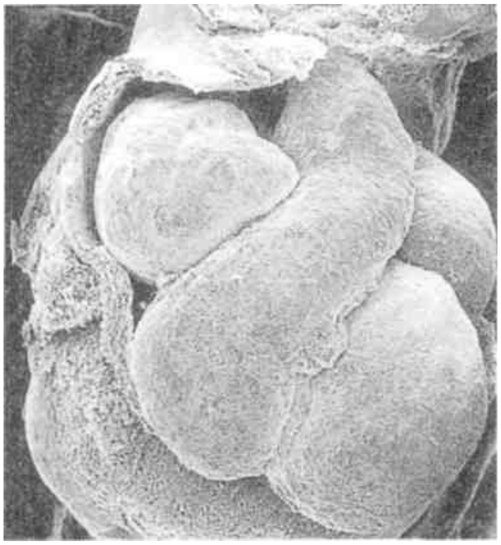


Figura 16-19 Microfotografía electrónica de barrido que muestra una vista oblicua del corazón de un embrión humano al **comienzo de la sexta semana.** El pericardio ha sido disecado y extirpado (tomado de Jirasek J: *Atlas of human prenatal morphogenesis,* Boston, 1983, Martinus Nijhoff).

Antes y durante el proceso de partición, las células derivadas de la cresta neural de la pared del tracto de salida comienzan a producir fibras elásticas que aportan la elasticidad requerida por la aorta y otros grandes vasos. La elastogénesis sigue un gradiente, primero a través del tracto de salida, luego en la aorta misma y por último en las ramas arteriales más pequeñas que se originan de la aorta.

En la base del cono, donde se forma el tejido de los rodetes endocárdicos de la misma forma que sucede en el canal aurículo-ventricular, se forman dos nuevos juegos de **válvulas semilunares** (figura 16-21). Estas válvulas, cada una de las cuales tiene tres valvas, impiden que la sangre eyectada se devuelva hacia los ventrículos. Se dice que hay células de la cresta neural craneal y del mesodermo cardíaco que contribuyen a la formación de las válvulas semilunares, aunque no todos los investigadores están de acuerdo en la contribución de la cresta neural. Como ya se dijo, las extensiones más proximales de las crestas troncoconales contribuyen a la formación del tabique interventricular. Inmediatamente después en el lado aórtico de la válvula semilunar aórtica, las dos arterias coronarias se unen a la aorta para irrigar el corazón.

Inervación del corazón

Aunque el desarrollo inicial del corazón tiene lugar con independencia de los nervios, tres tipos de fibras nerviosas inervan el corazón (figura 16-22). Las fibras nerviosas simpáticas (adrenérgicas), cuya acción es acelerar el latido cardíaco, llegan como proyecciones de los ganglios simpáticos del tronco. Estas fibras nerviosas se derivan de la cresta neural del tronco. La inervación parasimpática (colinérgica) deriva del componente cardíaco de la cresta neural craneal. Las neuronas de los ganglios cardíacos, que son las neuronas parasimpáticas de segundo orden, migran directamente hacia el corazón desde la cresta neural. Estas hacen sinapsis con los axones de las neuronas parasimpáticas de primer orden que llegan al corazón a través del nervio vago. La inervación sensitiva del corazón también llega a través del nervio vago, pero las neuronas sensitivas se originan en el ectodermo de las plácodas (plácoda nodosa) (figura 5-14). Así, la inervación del corazón tiene tres orígenes separados.

Si se extirpa la cresta neural cardíaca de un embrión joven de pollo, siguen formándose los ganglios colinérgicos cardíacos. Las investigaciones han determinado que las plácodas nodosas compensan la pérdida de la cresta neural mediante el aporte de neuronas que toman el lugar de las parasimpáticas normales.

Sistema de conducción del corazón

El latido cardíaco normal es el resultado de un sistema complejo de marcapasos internos y de un sistema de conducción que distribuye rápidamente el estímulo contráctil a todo el corazón. También participa la inervación del sistema nervioso autónomo, que modula el latido cardíaco a una frecuen-

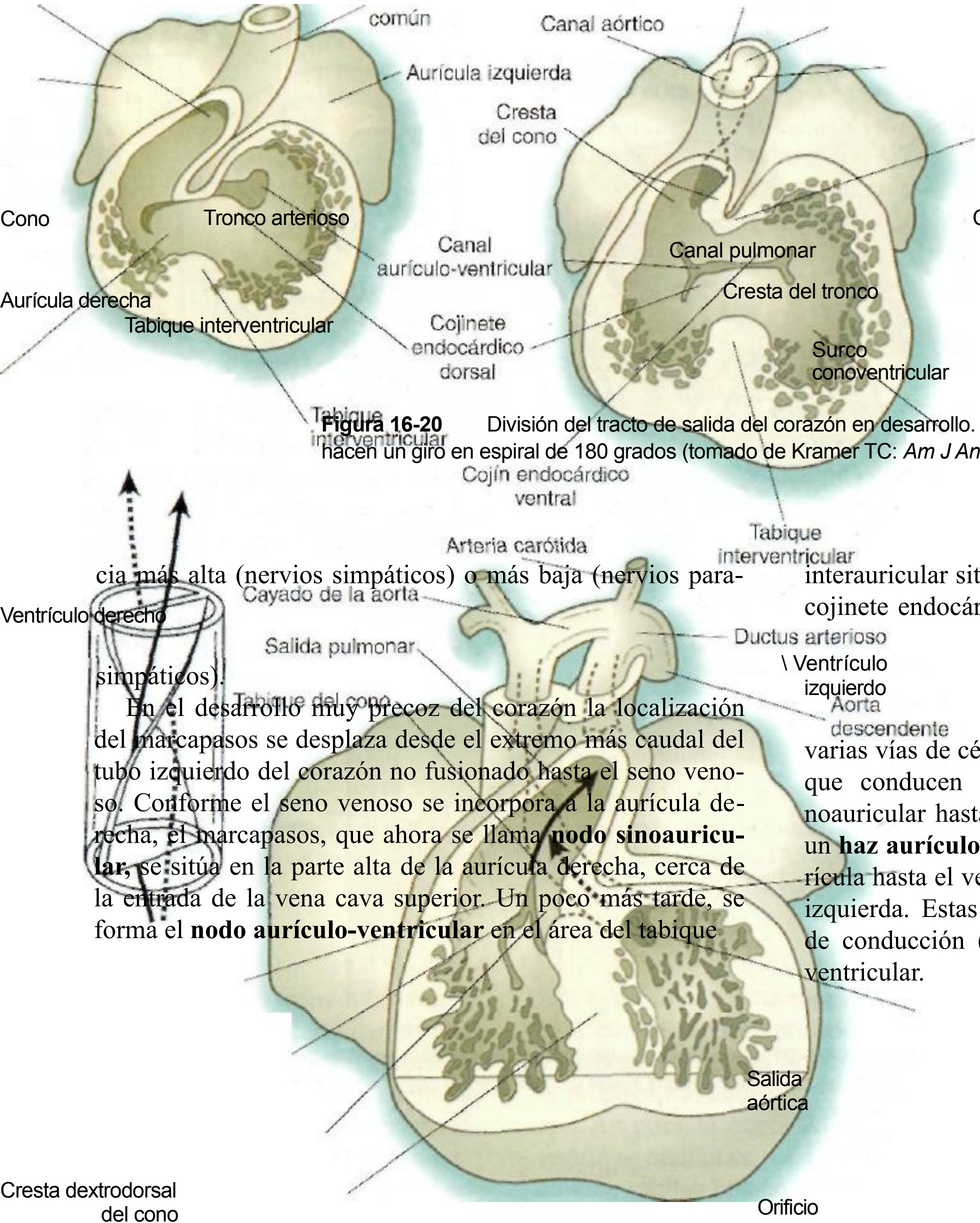

común
Canal aórtico
Aurícula izquierda
Cresta del cono
Cono
Tronco arterioso
Cresta del tronco
Canal aurículo-ventricular
Canal pulmonar
Aurícula derecha
Cresta del tronco
Tabique interventricular
Cojinete endocárdico dorsal
Surco conoventricular
Tabique interventricular
Cojín endocárdico ventral
Tabique interventricular
Arteria carótida
Cayado de la aorta
Ventrículo derecho
Salida pulmonar
Ductus arterioso
\ Ventrículo izquierdo
Tabique del cono
Aorta descendente
Salida aórtica
Cresta dextrodorsal del cono
Orificio aurículo-ventricular izquierdo
Orificio aurículo-ventricular derecho
Cresta sinistroventral del cono

Figura 16-20 División del tracto de salida del corazón en desarrollo. Las crestas troncoconales hacen un giro en espiral de 180 grados (tomado de Kramer TC: *Am J Anat* 71:343-370, 1942).

cia más alta (nervios simpáticos) o más baja (nervios parasimpáticos).

En el desarrollo muy precoz del corazón la localización del marcapasos se desplaza desde el extremo más caudal del tubo izquierdo del corazón no fusionado hasta el seno venoso. Conforme el seno venoso se incorpora a la aurícula derecha, el marcapasos, que ahora se llama **nodo sinoauricular**, se sitúa en la parte alta de la aurícula derecha, cerca de la entrada de la vena cava superior. Un poco más tarde, se forma el **nodo aurículo-ventricular** en el área del tabique interauricular situado precisamente por encima del tejido del cojinete endocárdico. Estos dos nodos están conectados por varias vías de células musculares cardíacas muy modificadas que conducen el estímulo contráctil desde el nodo sinoauricular hasta el aurículo-ventricular. Desde éste último, un **haz aurículo-ventricular** bien definido pasa desde la aurícula hasta el ventrículo y se divide en dos ramas, derecha e izquierda. Estas ramas a continuación distribuyen el tejido de conducción (fibras de Purkinjc) por todo el miocardio ventricular.

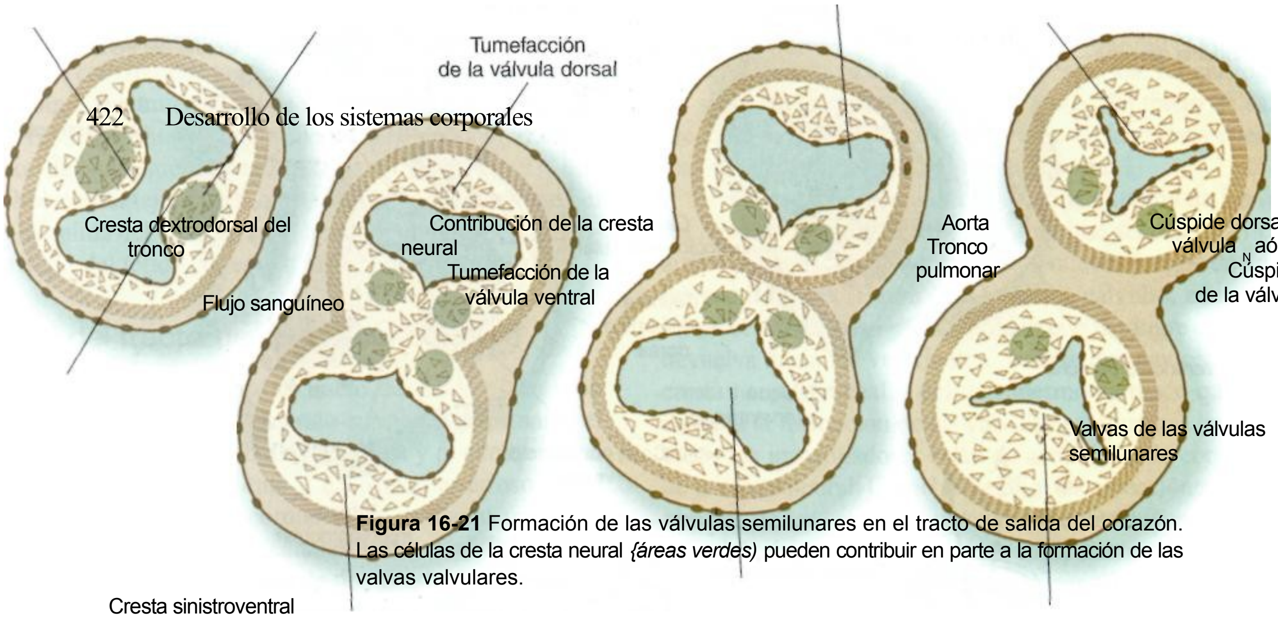
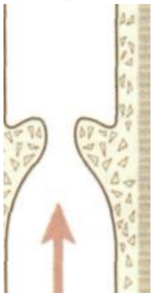

Tumefacción de la válvula dorsal
Cresta dextrodorsal del tronco
Contribución de la cresta neural
Tumefacción de la válvula ventral
Flujo sanguíneo
Aorta
Tronco pulmonar
Cúspide dorsal de la válvula aórtica
Cúspide ventral de la válvula pulmonar
Valvas de las válvulas semilunares
Cresta sinistroventral del tronco

Figura 16-21 Formación de las válvulas semilunares en el tracto de salida del corazón. Las células de la cresta neural *(áreas verdes)* pueden contribuir en parte a la formación de las valvas valvulares.

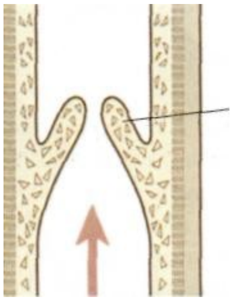
Aún se desconocen muchos aspectos de la embriología del sistema de conducción. Los haces de conducción maduros están compuestos por miocitos cardíacos muy modificados que contienen cantidades abundantes de glucógeno. Hay pruebas de que las células del haz aurículo-ventricular se diferencian a partir de células precursoras independientes, posiblemente de los anillos de tejido que al final formarán el esqueleto cardíaco, y que las células de Purkinje se derivan de un linaje separado que se diferencia a partir de las células que dan lugar a los miocitos ventriculares. Estas mismas células expresan el factor de transcripción Msx-2 durante la mayor parte de su desarrollo. Aunque el sistema de conducción tiene una rica inervación, se forma antes de que los nervios entren en el corazón. Por ello, puede descartarse la inervación como factor causal de su desarrollo.



COMIENZO DE LA FUNCIÓN CARDIACA

Debido a su fácil acceso, el embrión de pollo ha enseñado a los científicos casi todo lo que se conoce sobre las primeras funciones del corazón embrionario. En años recientes la aplicación de técnicas de ultrasonido ha permitido investigar algunos aspectos de la función cardíaca en los embriones humanos a las 41/2 ó 5 semanas de gestación.

Las regiones bilaterales del mesodermo precardíaco en el embrión de pollo se diferencian en los tubos cardíacos derecho e izquierdo con regiones funcionales ventricular, auricular y sinoauricular. La contracción del corazón embrionario comienza cuando los tubos cardíacos derecho e izquierdo comienzan a fusionarse, y la circulación sanguínea comienza poco después. En el embrión humano esto sucede entre los 21 y los 23 días de la gestación.



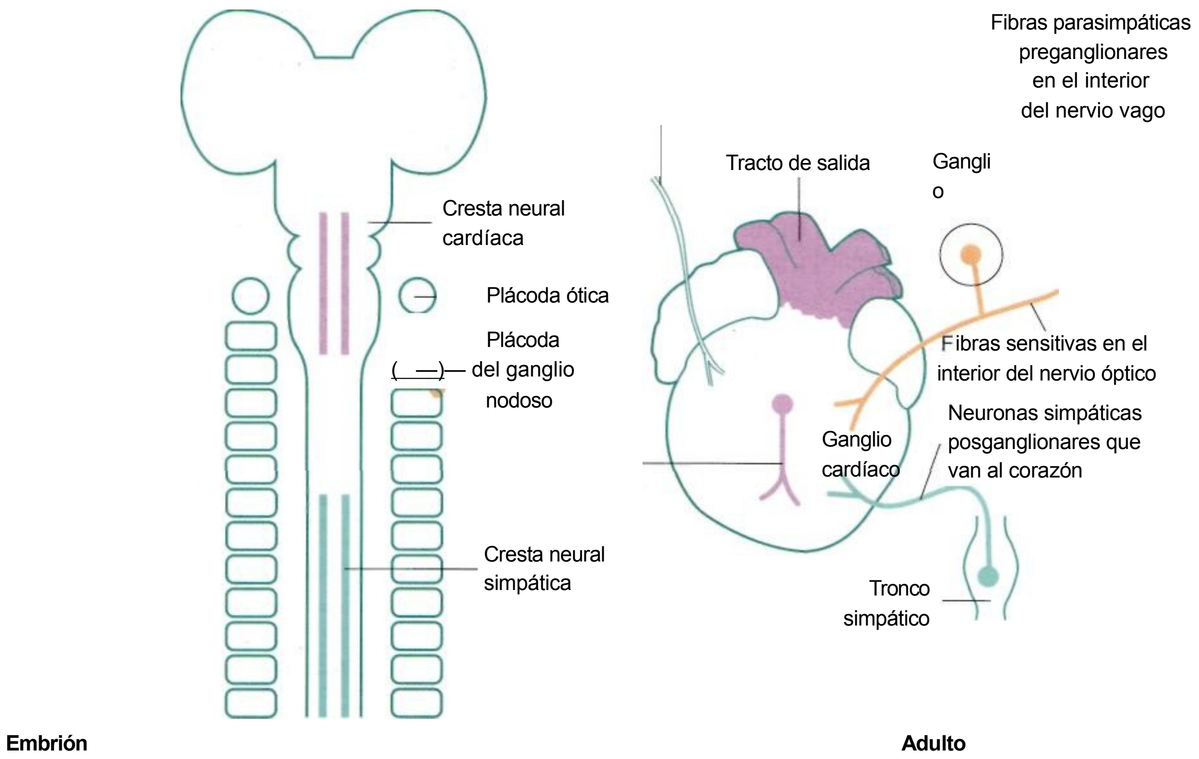

Cresta neural cardíaca
Plácoda ótica
Plácoda del ganglio nodoso
Cresta neural simpática
Embrión
Fibras parasimpáticas preganglionares en el interior del nervio vago
Tracto de salida
Gangli o
Fibras sensitivas en el interior del nervio óptico
Neuronas simpáticas posganglionares que van al corazón
Ganglio cardíaco
Tronco simpático
Adulto

Figura 16-22 Contribuciones de la cresta neural craneal y del tronco y de la plácoda nodosa a la inervación del corazón de ave (modificado de Klrby ML: *Cell Tissue Res* 252:17-22, *M*

Las distintas partes del tubo cardíaco tienen diferentes latidos intrínsecos, y los experimentos de injerto han demostrado que las características funcionales de las regiones del corazón dependen de claves extracelulares. Por ejemplo, si se injerta tejido preauricular en un área preventricular, adquiere las características funcionales del tejido ventricular.

Conforme los tubos cardíacos del embrión de pollo comienzan a fusionarse a nivel de la región ventricular, los ventrículos fusionados tienen un latido intrínseco con una frecuencia de 25 latidos por minuto, y las aurículas no fusionadas no laten. Unas pocas horas más tarde, cuando las partes auriculares de los tubos cardíacos se han fusionado, la región auricular late a una frecuencia de 62 latidos por minuto. El latido auricular actúa como un marcapasos, y hace que el ventrículo lata a la misma frecuencia. No obstante, si se separa la aurícula del ventrículo, el latido del ventrículo desciende a una frecuencia intrínseca de sólo 24 por minuto. Por último, cuando se forma el seno venoso, su latido intrínseco de 140 por minuto marca el paso del latido de todo el corazón.

En el corazón en proceso de fusión se localiza en la región del seno venoso una zona marcapasos bien definida. El marcapasos está compuesto por un cúmulo de 60 a 150 células aproximadamente que emiten una señal como si fuera una sola célula. El marcapasos comienza su onda de excitación que se propaga por todo el corazón en 0,5 segundos. Conforme-«f corazón madura y se agranda, la velocidad de la propagación aumenta en proporción al tamaño del corazón. Así pues, la velocidad de conducción del estímulo excitatorio se multiplica por cien, pero el tiempo real de conducción no cambia mucho a pesar del aumento de mil veces en la masa del corazón del embrión de pollo. Los números crecientes de uniones comunicantes *(gap-junctions)* entre los miocitos cardíacos en desarrollo pueden explicar en parte el aumento de la velocidad de conducción del corazón en desarrollo.

No se conoce el mecanismo por el cual el tubo cardíaco es capaz de bombear la sangre en ausencia de válvulas. Una vez que la aurícula se llena de sangre proveniente del seno venoso, se contrae y envía la sangre al ventrículo. Entonces un movimiento parecido al peristáltico desplaza la sangre hacia la región del tronco, desde la que sale del corazón y entra en el saco aórtico. La contracción activa de la región del tronco impide el reflujo de sangre desde la raíz aórtica hacia el corazón. Incluso en el corazón joven los cojinetes endocárdicos del canal aurículo-ventricular y del tracto de salida tienen una función similar a las válvulas. En ocasiones se ha pensado que los patrones del flujo sanguíneo en el

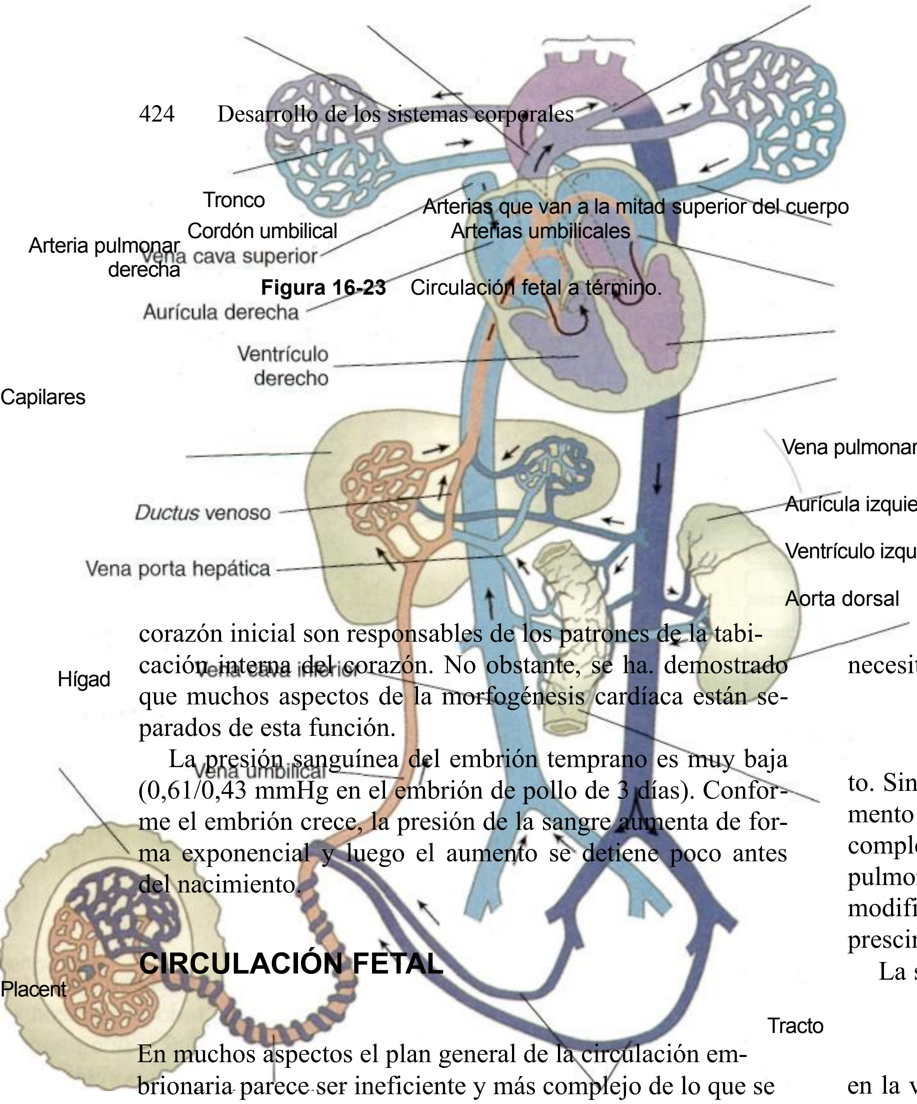

Tronco
Arterias que van a la mitad superior del cuerpo
Cordón umbilical
Arterias umbilicales
Arteria pulmonar derecha
Vena cava superior
Aurícula derecha
Ventrículo derecho
Capilares
Vena pulmonar izquierda
Ductus venoso
Aurícula izquierda
Vena porta hepática
Ventrículo izquierdo
Aorta dorsal
Hígad
Vena cava inferior
Vena umbilical
Placent
Tracto
• *Ductus* arterioso
Riñon
Glándula suprarrenal

Figura 16-23 Circulación fetal a término.

corazón inicial son responsables de los patrones de la tabicación interna del corazón. No obstante, se ha. demostrado que muchos aspectos de la morfogénesis cardíaca están separados de esta función.

La presión sanguínea del embrión temprano es muy baja (0,61/0,43 mmHg en el embrión de pollo de 3 días). Conforme el embrión crece, la presión de la sangre aumenta de forma exponencial y luego el aumento se detiene poco antes del nacimiento.

CIRCULACIÓN FETAL

En muchos aspectos el plan general de la circulación embrionaria parece ser ineficiente y más complejo de lo que se necesita para mantener el desarrollo y el crecimiento del feto. Sin embargo, el embrión tiene que prepararse para el momento en que se produce un cambio súbito hacia un patrón completamente diferente de oxigenación de la sangre por los pulmones en vez de serlo por la placenta, y esto hace que las modificaciones del patrón de la circulación fetal sean imprescindibles.

La sangre bien oxigenada proveniente de la placenta entra en la vena umbilical como un gran chorro que en ocasiones está bajo una gran presión causada por las contracciones uterinas. En el hígado, la sangre de la vena umbilical que tiene una presión alta pasa directamente por el conducto venoso, lo que le permite eludir los pequeños capilares circulatorios del hígado y fluir directamente hacia la vena cava inferior (figura 16-23). Una vez en la vena cava, alcanza inmediatamente el corazón. La sangre poco oxigenada que fluye por la vena cava inferior puede regurgitar en cierto grado a causa de la fuerza del flujo sanguíneo umbilical.

Hay pruebas funcionales de la existencia de un esfínter fisiológico en el conducto venoso, que obliga a gran parte de la sangre umbilical a pasar por los canales capilares hepáticos y entrar en la vena cava inferior a través de las venas hepáticas cuando se han desarrollado. Esto reduce de forma considerable la presión de la sangre umbilical y permite que la sangre sistémica poco oxigenada que discurre por la vena cava inferior entre en la aurícula derecha con una presión baja. La sangre que discurre a alta presión y que entra en la vena umbilical procedente de la placenta también tiende a impedir que la sangre de la vena porta hepática entre en el conducto venoso. Cuando el útero está relajado y la sangre venosa umbilical discurre a baja presión, la sangre portal poco oxigenada se mezcla con la sangre umbilical en el conducto venoso. En la vena cava inferior también se produce mezcla de la sangre sistémica con la umbilical.

En la aurícula derecha la orientación de la entrada de la vena cava inferior permite que un chorro de sangre a una presión ligeramente elevada pase directamente a través del foramen oval y del foramen *secundum* hacia la aurícula derecha (figura 16-23). Ésta es la ruta que suele tomar la san-

Tabla 16-5 Cronograma del desarrollo cardíaco normal y anormal

Tiempo normal	Eventos del desarrollo	Malformaciones que surgen durante este período
18 días	Aparece el primordio cardíaco en forma de herradura	Mutantes letales
20 días	Se fusionan los primordios cardíacos bilaterales	Cardia bífida (experimental)
	Aparece la gelatina cardíaca	—
	El arco aórtico comienza a formarse	—
22 días	El corazón adopta la forma de una S	Dextrocardia
	Aparece el latido cardíaco	—
	El mesocardio dorsal se rompe Se forman los arcos aórticos I y II	Z
24 días	Las aurículas comienzan a crecer	—
	Los ventrículos derecho e izquierdo actúan como dos bombas en serie	—
	El tracto de salida puede distinguirse del ventrículo derecho	—
Final de la cuarta semana	El seno venoso está comenzando a incorporarse en la aurícula derecha	Malformaciones del flujo venoso de entrada
	Aparecen los cojinetes endocárdicos	Canal aurículo-ventricular persistente
	Aparece un *septum* incipiente I entre las dos aurículas	Aurícula común
	Se está formando el tabique interventricular muscular	Ventrículo común
	Se están formando las crestas troncoconales El II arco aórtico entra en involución	Tronco arterioso persistente
	Se forma el III arco aórtico	—
	Se forma el IV arco aórtico	—
Comienzo de la quinta semana	Los cojinetes endocárdicos están aproximándose, formando los canales aurículo-ventriculares derecho e izquierdo	Canal aurículo-ventricular persistente
	Crece más el septum I interauricular y se aparece el tabique interventricular muscular	Defectos del tabique ventricular muscular
	El tronco arterioso se divide en aorta y arteria pulmonar	Transposición de los grandes vasos
	Se está formando el haz aurículo-ventricular; posible control neurogenico del latido cardíaco	Estenosis o atresia aórtica y pulmonar —
	Las venas pulmonares están incorporándose en la aurícula izquierda	Drenaje pulmonar aberrante
	Involución de los arcos aórticos I y II	—
	Formación de los arcos aórticos III y IV	—
	El VI arco aórtico está en formación	—
Final de la quinta a comienzo de la sexta semanas	Los cojinetes endocárdicos se fusionan	' —
	El foramen II interauricular se está formando	—
	El septum I interauricular casi entra en contacto con el cojinete endocárdico	Defectos septales auriculares bajos
	Comienza la formación de la parte membranosa del tabique interventricular	Defectos del tabique membranoso interventricular
	Comienzan a formarse las válvulas semilunares	Estenosis de las válvulas aórtica y pulmonar
Final de la sexta semana	El foramen II interauricular es grande	Defectos septales auriculares altos
	Comienza a formarse el *septum* II interauricular	—
	Están formándose las válvulas aurículo-ventriculares y los músculos papilares	Estenosis o atresia tricuspídea o mitral valvular
	El tabique interventricular está casi completo	Defectos del tabique membranoso interventricular
	Se establece la circulación coronaria	
Octava a novena semanas	Se completa la parte membranosa del tabique interventricular	Defectos del tabique membranoso interventricular

gre umbilical bien oxigenada que entra en el organismo a alta presión. Puesto que la comunicación interauricular en el feto es más pequeña que el orificio de la vena cava inferior, parte de la sangre bien oxigenada de la cava pasa de la aurícula derecha al ventrículo derecho. Cuando la sangre a baja presión (o sea la sangre sistémica poco oxigenada) entra en la aurícula derecha, se mezcla con la sangre venosa que viene de la cabeza por la vena cava superior y del corazón por el seno coronario y su mayor parte se dirige por la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho.

Toda la sangre que entra en el ventrículo derecho sale por la arteria pulmonar y pasa hacia los pulmones. Incluso hacia el final de la vida fetal, la vascularización pulmonar no está preparada para recibir todo el volumen de sangre que entra en la arteria pulmonar. La sangre que no cabe en las arterias pulmonares se deriva hacia la aorta a través del *ductus* arterioso. Esta estructura protege a los pulmones de la sobrecarga circulatoria, y sin embargo permite que el ventrículo derecho se desarrolle en preparación para su funcionamiento total en el momento del nacimiento. El control de la permeabilidad del *ductus* ha sido sujeto de gran controversia. La permeabilidad tanto del *ductus* arterioso como del conducto venoso en el feto se mantiene de forma activa a través de la acción de las prostaglandinas (prostaglandina E_2 y prostaglandina I_2, respectivamente).

La aurícula izquierda recibe un chorro de sangre umbilical bien oxigenada a través de la comunicación interauricular y una pequeña cantidad de sangre poco oxigenada desde las venas pulmonares. Esta sangre, que en su conjunto está relativamente bien oxigenada, pasa hacia el ventrículo izquierdo y sale del corazón a través de la aorta. Algunas de las primeras ramas arteriales que se desprenden de la aorta irrigan el corazón y el cerebro, los dos órganos que requieren mayor concentración de oxígeno para su desarrollo normal.

A nivel donde el cayado de la aorta comienza a descender, el *ductus* arterioso aporta sangre poco oxigenada a su torrente. Esta mezcla de sangre bien oxigenada y poco oxigenada se distribuye entonces a los tejidos y órganos irrigados por las ramas torácicas y abdominales de la aorta. Cerca del extremo caudal de la aorta se desprenden las dos grandes arterias umbilicales, que transportan la sangre a la placenta para su renovación.

RESUMEN

- El sistema vascular tiene su origen en islotes sanguíneos meso-dérmicas situados en la pared del saco vitelino. Los hemangioblastos dan lugar ya sea a las células sanguíneas o a células endoteliales vasculares. Los glóbulos rojos nucleados que se producen en los islotes sanguíneos son las primeras células sanguíneas que se encuentran en el embrión. Más adelante, la hematopoyesis se desplaza hacia el embrión, comenzando en los cuerpos paraórticos, después en el hígado y por último en la médula ósea.

CASO CLÍNICO

Un niño de 8 años es traído al médico aquejado de fatiga excesiva y de molestias en las piernas al caminar o al correr. En el examen físico, el médico observa una reducción del pulso pedio dorsal y algunos signos de cianosis en los dedos de los pies. Las manos del niño no muestran signos de cianosis.

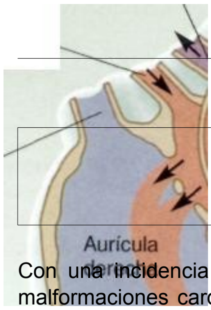
¿Con base en el examen físico el médico ha sospechado la presencia de qué malformación? ¿Por qué?

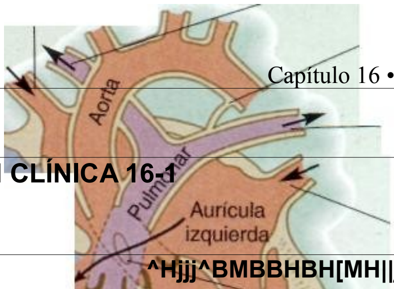
Durante la hematopoyesis, los hemocitoblastos dan lugar a las células precursoras linfoides y mieloides. Cada una de estas células progenitoras se diferencia en las líneas definitivas de las células sanguíneas. La eritropoyesis comprende el desarrollo en varias etapas de células precursoras de los glóbulos rojos. Las más precoces se definen por características conducíales y no morfológicas. Durante las últimas etapas de la diferenciación, las células precursoras de los eritrocitos pierden gradualmente su maquinaria de producción de RNA y acumulan cantidades crecientes de hemoglobina en su citoplasma; al mismo tiempo el núcleo se torna más condensado y termina por desaparecer. La hemoglobina también experimenta transformaciones iso-mórficas durante el desarrollo embrionario. La formación más precoz de la sangre y los vasos sanguíneos extraembrionarios asociados con ella tienen su origen en los islotes sanguíneos en la pared mesodérmica del saco vitelino. Gran parte de la vascularización del cuerpo del embrión tiene su origen en estructuras intraembrionarias. Los precursores de las células endoteliales (angioblastos) surgen de la mayoría de los tejidos mesodérmicos del cuerpo excepto del mesodermo de la notocorda y del precordal. Los vasos sanguíneos embrionarios se forman mediante tres mecanismos principales: 1) coa-lescencia *in situ,* 2) migración de angioblastos hacia los órganos y 3) brotes a partir de los vasos existentes. El crecimiento de vasos sanguíneos hacia el interior de los primordios de algunos órganos se produce bajo el estímulo de factores angiogénicos. Los primeros tres pares de arcos aórticos forman las arterias que irrigan la cabeza. El cuarto par de arcos se desarrolla de forma asimétrica, yjjjnjeeLarco izquierdo forma parte del cayado de la aorta del adulto. El quifito par de arcos nunca se forma. El sexto par de arcos aparece en forma de un plexo capilar que une con el cuarto arco. La parte distal del sexto arco izquierdo da lugar al *ductus* arterioso, un cortocircuito que permite que la sangre pase de largo sin entrar en los pulmones inmaduros y llegue directamente a la aorta. Muchas de las grandes arterias del adulto se originan a partir de tres pares de ramas aórticas: la intersegmentaria dorsal, la segmentaria lateral y la segmentaria ventral. Las arterias coronarias surgen de plexos capilares asociados con el epicardio. Estos plexos se conectan en segunda instancia con la aorta.

El sistema venoso tiene su origen en redes capilares muy complejas que al comienzo se conectan con componentes del sistema de las venas cardinales. Las venas cardinales anterior y posterior drenan la cabeza y el tronco, respectivamente. Luego, desembocan en pares de venas cardinales comunes y por último en el seno venoso del corazón. Las venas subcardinales pares se

Continúa en la pág 441

CORRELACIÓN CLÍNICA 16-1


Aurícula
derecha


Aorta
Pulmonar
Aurícula
izquierda

^Hjjj^BMBBHBH[MH||j^HHHMMjMH¡

Con una incidencia de casi uno por cada cien nacidos vivos, las malformaciones cardíacas representan el tipo más frecuente de las anomalías congénitas. A causa del estrecho equilibrio fisiológico de la circulación, la mayoría de las malformaciones son sintomáticas. Desde el punto de vista clínico, las malformaciones cardíacas suelen clasificarse como las que se asocian con cianosis **(defectos cianosant.es)** en la vida posnatal y las que no lo hacen **(defectos no ciano-santes).**

La cianosis se produce cuando la sangre contiene más de 5 mg/dL de hemoglobina no saturada. La cianosis se reconoce fácilmente por el color azulado o purpúreo de la piel en áreas de densa circulación capilar superficial. Se asocia con **policitemia,** un aumento en la concentración de eritrocitos en la sangre debido la disminución global de la saturación de oxígeno. A largo plazo la cianosis se asocia con una deformidad de dedos en palillos de tambor y retraso del crecimiento. En los casos más graves de cianosis, el niño suele adoptar una posición en cuclillas para facilitar la reoxigenación de la sangre.

Después del nacimiento, la cianosis se asocia con la presencia de un cortocircuito de izquierda a derecha en el cual la sangre venosa se mezcla con la sangre sistémica. Algunos defectos cardíacos son no cianosantes durante muchos años pero después se toman cianosantes. Estos defectos se caracterizan al comienzo por un cortocircuito de izquierda a derecha en el cual la sangre sistémica oxigenada refluye hacia la aurícula o el ventrículo derechos. El resultado neto es un aumento de la carga de bombeo del ventrículo derecho, que a la postre lleva a una hipertrofia ventricular derecha. Después de un período prolongado, el aumento de flujo a través de los pulmones provoca una reacción hipertensiva en la vasculatu-ra pulmonar, que aumenta de forma efectiva la presión en el ventrículo y la aurícula derechos. Cuando la presión sanguínea en el lado derecho del corazón excede a la de la cámara izquierda correspondiente, el cortocircuito se revierte y la sangre poco oxigenada pasa a la circulación sistémica, con lo que se produce la cianosis. A partir de este momento el estado del paciente aquejado por la lesión cardíaca suele deteriorarse con mucha rapidez.

CORTOCIRCUITOS DE CÁMARA A CÁMARA Defectos del tabique interauricular

Varios tipos de defectos anatómicos en el tabique interauricular pueden dar como resultado un cortocircuito persistente entre las dos aurículas. Las variedades más comunes son causadas por la excesiva reabsorción del tejido que rodea al foramen *secundum* o por un crecimiento hipoplásico del *sep-*

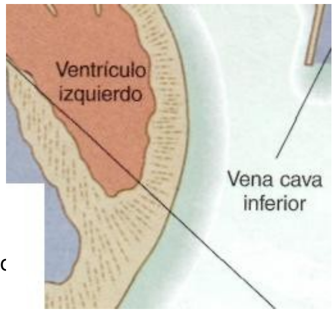

Vena cava
superior
Arteria pulmonar
derecha
fifí ih
Ligamento
arterioso
Vena pulmonar
derecha
Arteria pulmonar
derecha
Vena cava superior
Ligamento
arterioso
Vena pulmonar
derecha
^-gw. Arteria pulmonar
^izquierda
Vena cava inferior
ff\ ᵛena pulmonar
izquierda
/ Aurícula V
i derecha
Arteria pulmonar
izquierda
Aurícula
Izquierda
Tabique membranáceo
Vena pulmonar
izquierda
Ventrículo
izquierdo
Foramen
prímum
nterauricular
persistente
Vena cava
inferior
Ventrícul
o
Ventrículo
derecho
Tabique

Figura 16-24 Defectos altos (A) y bajos (B) del tabique auricular en el corazón. El color rojo denota la sangre arterial bien oxigenada; el azul, la sangre venosa poco oxigenada y el púrpura, una mezcla de sangre arterial y venosa.

Continúa

CORRELACIÓN CLÍNICA 16-1

Malformaciones cardíacas *(continuación*

tum secundum (figura 16-24 A). Una variedad menos frecuente es un defecto septal bajo, cuya causa suele ser la falta de unión entre el borde libre del *septum prímum* y los cojinetes endocárdicos (figura 16-24 B). Si el defecto es el resultado de una deficiencia del tejido de los cojinetes endocárdicos, los defectos asociados de las válvulas aurículo-ven-triculares pueden complicar la lesión. La falta de tabicación de la aurícula da como resultado una aurícula común, un grave defecto que suele asociarse con otros defectos cardíacos. Los defectos del tabique interauricular se encuentran entre las malformaciones cardíacas más frecuentes. Estos defectos se están asociando cada vez más con el cromosoma 21. Los individuos con síndrome de Down (trisomía del cromosoma 21) tienen una alta incidencia de defectos de ambos tabiques, auricular y ventricular

Los individuos que tienen mutaciones autosómicas dominantes del gen Nkx2-5 (pág. 416) tienen una alta incidencia de anomalías del *septum secundum* que dan como resultado comunicaciones interauriculares. Con los defectos del tabique auricular se asocia también una alta incidencia de bloqueo aurículo-ventricular, que puede ocasionar la muerte súbita a los individuos afectados cuyo corazón no se ayude con un marcapasos. Antes del descubrimiento de esta mutación se sospechaba que muchos de los casos de bloqueo auriculoventricular se debían a la interrupción del haz aurículo-ventricular causada por el procedimiento de reparación. Durante los primeros días de la cirugía cardíaca, antes de que se determinara con precisión la anatomía del haz aurículo-ventricular, el bloqueo de rama inducido por la cirugía era un problema frecuente en la reparación de los defectos bajos del tabique auricular.

Los defectos del tabique auricular no complicados suelen ser compatibles con varios años de vida asintomática. Incluso durante el período libre de síntomas, la sangre de la aurícula izquierda, que se encuentra a una presión un poco más alta que la de la aurícula derecha, pasa hacia ésta última. Esta sangre adicional causa la hipertrofia de la aurícula derecha y el resultado es un aumento del flujo de sangre hacia los pulmones. En un período de muchos años, puede desarrollarse hipertensión pulmonar. Esto aumenta la presión sanguínea del ventrículo derecho y a la postre la de la aurícula derecha. Con sólo unos pocos milímetros de mayor presión de la aurícula derecha se invierte el flujo sanguíneo en el cortocircuito inte-rauricular y ocurre la cianosis.

Una alteración más grave es el cierre prematuro del foramen oval. En esta situación todo el aporte de sangre que entra en la aurícula derecha pasa al ventrículo derecho, lo que causa una gran hipertrofia de todo el lado derecho del cora-

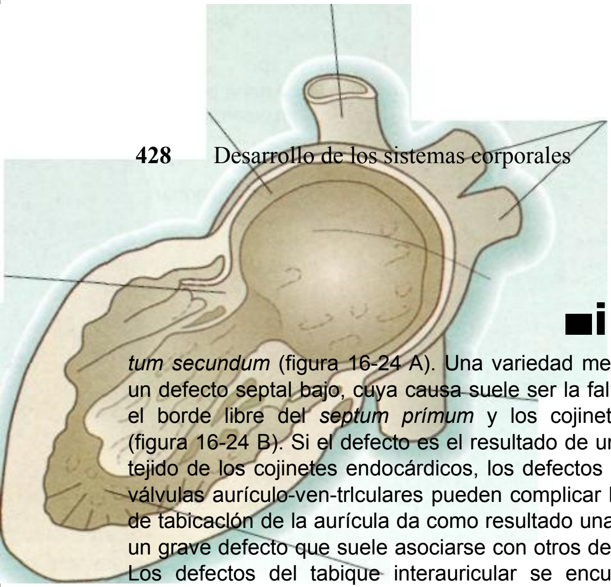
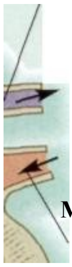

Vena cava superior
Defecto del tabique interventrícular
Venas pulmonares derechas
Defecto del tabique interauricular
Cojinetes defectuosos del canal aurículo-ventricular
Vena cava inferior

Figura 16-25 Disección de un corazón con un canal aurículo-ventricular persistente en un niño de 12 días de nacido (tomado de Patten BM: *Human embryology,* 3a. ed., Nueva York, 1988, McGraw-Hill).



Aurícula derecha
Ventrículo derecho

CORRELACIÓN CLÍNICA 16-1

Malformaciones cardíacas *(continuación)*

zón. El lado izquierdo queda muy hipoplásico debido a la poca sangre que bombean las cámaras izquierdas. Aunque este defecto suele ser compatible con la vida intrauterina, los bebés casi siempre fallecen poco después de nacer porque el corazón izquierdo hipoplásico no puede manejar la carga circulatoria normal.

Canal aurículo-ventricular persistente

La base usual para el canal aurículo-ventricular persistente es el subdesarrollo de los cojinetes endocárdicos que da como resultado una falta de división del canal aurículo-ventricular inicial en dos canales, derecho e izquierdo. Pueden existir varias causas específicas para los defectos del canal aurículo-ventricular, las cuales van desde la expresión inapropiada del Msx-1 hasta defectos en la producción o en la recepción de componentes de la matriz extracelular con actividad inductiva (por ejemplo, subunidades de los adherones) por parte de las células endocárdicas (figura 16-16).

Un canal aurículo-ventricular persistente suele asociarse con graves defectos de los tabiques auricular e interventricular (figura 16-25). Este grave defecto lleva a una alteración del crecimiento y a una expectativa de vida considerablemente reducida. Resulta interesante anotar que, pese a la posibilidad para la mezcla de las sangres venosa y arterial, la dirección predominante del cortocircuito es de izquierda a derecha, y algunos pacientes tienen poca cianosis.

Atresia tricuspídea

En la atresia triscuspídea, cuya etiología aún no se conoce bien, el orificio valvular normal entre la aurícula y el ventrículo derechos está completamente ocluido (figura 16-26, B). Un defecto como éste por sí solo causa la muerte puesto que la sangre no puede llegar a los pulmones para oxigenarse. Sin embargo, los niños pueden sobrevivir con esta malformación, y esto demuestra un punto importante en la embriología cardíaca. A menudo una lesión primaria se acompaña de una o

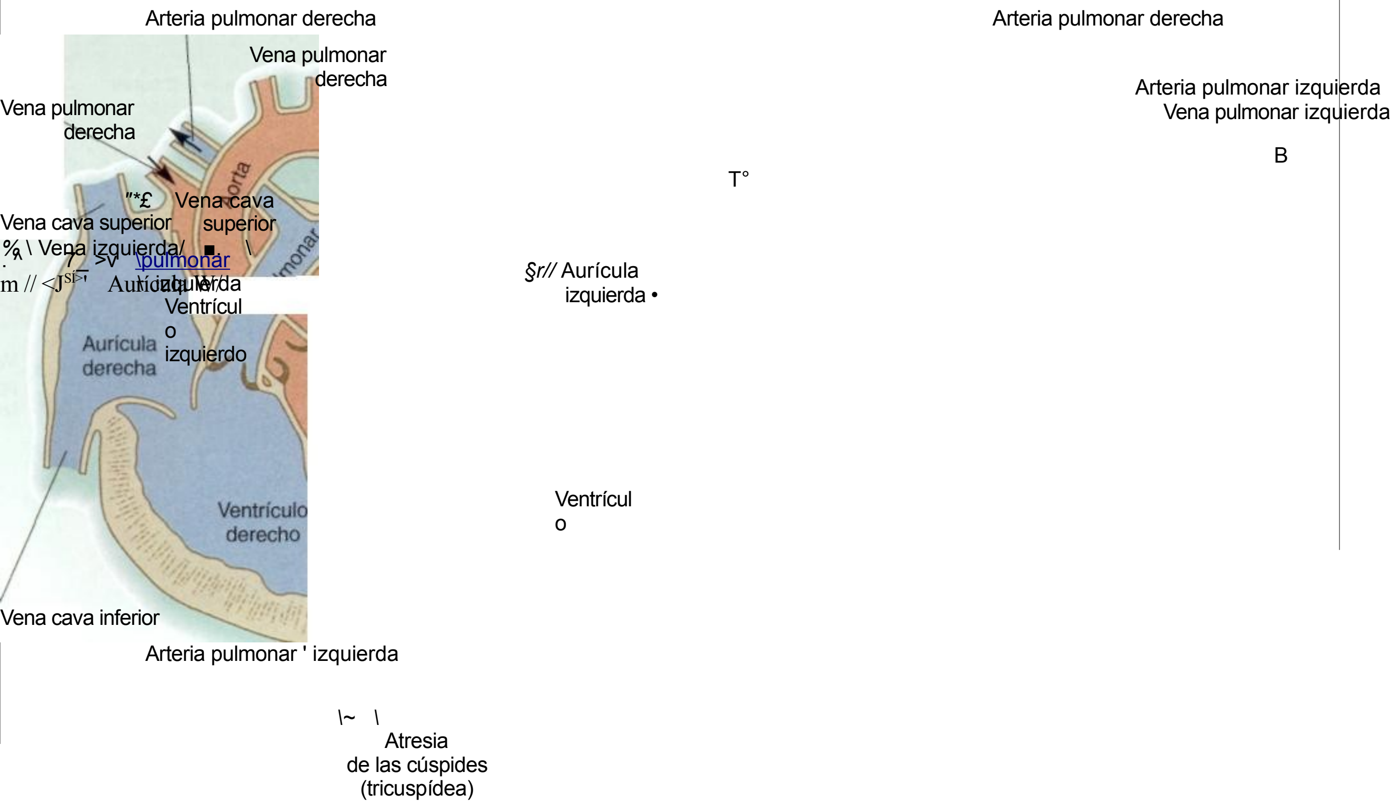

Arteria pulmonar derecha
Vena pulmonar derecha
Vena pulmonar derecha
Aorta
Vena cava superior
Vena cava superior
Vena izquierda
pulmonar
Aurícula izquierda
Ventrículo izquierdo
Aurícula derecha
Ventrículo derecho
Vena cava inferior
Arteria pulmonar izquierda
Atresia de las cúspides (tricuspídea)
Aurícula izquierda
Ventrículo
Arteria pulmonar derecha
Arteria pulmonar izquierda
Vena pulmonar izquierda
B

Figura 16-26 A. Corazón posnatal normal, B. atresia tricuspídea, con defectos compensatorios en el tabique interauricular y en el tabique interventricular *(flechas),* que permiten la supervivencia a este paciente.

Continúa

CORRELACIÓN CLÍNICA 16-1 Malformaciones cardíacas *(continuación)*

más lesiones secundarias (por lo general comunicaciones) que permiten la supervivencia, aunque casi siempre con un nivel funcional bastante deficiente.

En esta situación, los cortocircuitos secundarios deben lograr dos objetivos. Primero, que persista una comunicación interauricular que debe derivar la sangre que no pasa por la válvula tricúspide atrésica hacia la aurícula izquierda. La sangre de la aurícula izquierda entonces fluye hacia el ventrículo izquierdo. Segundo, uno o más cortocircuitos secundarios deben permitir que la sangre gane acceso a los pulmones para que pueda oxigenarse. La sangre del ventrículo izquierdo puede pasar al ventrículo derecho y al sistema de las arterias pulmonares si existe un defecto en el tabique interventricular. Otra posibilidad es que la sangre del ventrículo izquierdo pase hacia la circulación sistémica donde puede obtener acceso a los pulmones si pasa hacia las arterias pulmonares desde la aorta a través del *ductus* arterioso persistente. Desde los pulmones la sangre oxigenada regresa a la aurícula izquierda, quizás para ser reciclada a través de los pulmones de nuevo antes de entrar en la circulación sistémica.

También puede presentarse atresia mitral, pero ésta es mucho menos frecuente que la atresia tricuspídea. También en ésta tienen que estar presentes algunos defectos secundarios compensatorios para permitir la supervivencia. Los bebés afectados por estas lesiones suelen sobrevivir tan sólo unos pocos meses o años.

Defectos del tabique interventricular

Los defectos del tabique interventricular, que no son tan frecuentes como los defectos del tabique interaurlcular, suelen afectar a la porción membranosa del tabique donde convergen varios tejidos embrionarios (figura 16-27). Puesto que la presión de la sangre en el ventrículo izquierdo es más alta que la del derecho, esta lesión se asocia inicialmente con un cortocircuito no cianosante de izquierda a derecha del flujo de la sangre (figura 16-28). No obstante, el aumento del flujo sanguíneo hacia el ventrículo derecho causa la hipertrofia de éste último y puede llevar a la hipertensión pulmonar, que en último término causa la Inversión del cortocircuito. La fisiopa-tología es similar a la de los defectos auriculares.

MALFORMACIONES DEL TRACTO DE SALIDA

El tracto de salida del corazón (región troncoconal) está sujeto a diversas malformaciones. Los estudios experimentales han demostrado una gran contribución de las células de la cresta neural a esta región. Los experimentos de extirpación

orta
Arteria pulmonar izquierda
Vena cava superior
Aurícula derecha
Vena pulmonar derecha
Arteria pulmonar derecha
Ligamento arterioso
Vena pulmonar izquierda
Ventrículo izquierdo
Vena cava inferior
Defecto del tabique • membranáceo
Ventrículo derecho

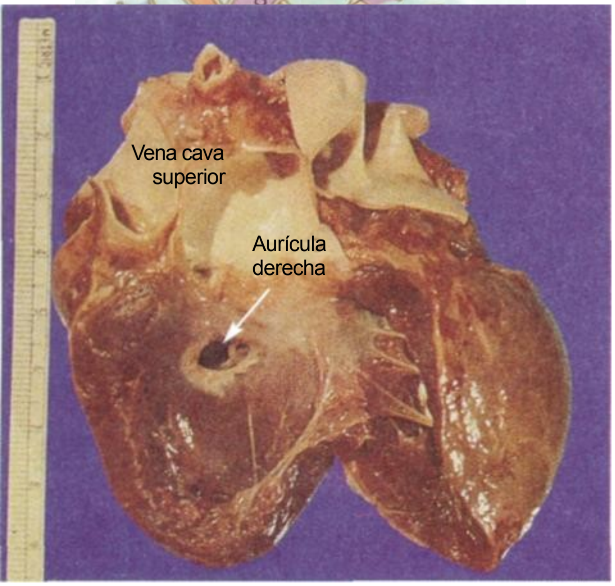


Figura 16-27 Defecto del tabique ventricular *(flecha)* asociado con atresia tricuspídea (fotografía 147 de la Arey-DaPeña Pedia-tric Pathology Photographic Collection, Human Developmental Anatomy Center, National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC).

Figura 16-28 Defecto del tabique interventricular (porción membranosa). La mezcla de la sangre venosa y la arterial se produce en ambos tractos de salida, pero sobre todo en la arteria pulmonar.

CORRELACIÓN CLÍNICA 16-1

Malformaciones cardíacas *(continuación)*

e injerto han demostrado la aportación específica de células de la cresta neural cardíaca en el desarrollo normal del tracto de salida del corazón (figura16-29). Si se extirpa la cresta neural cardíaca, las células ectodérmicas de la plácoda nodosa colonizan el tracto de salida, pero no se produce la septación normal del mismo, lo que lleva a un tronco arterioso persistente. Si se injerta cresta neural del mesencéfalo o del tronco en lugar de la cresta neural cardíaca o si se injerta cresta neural heterotópica en posición lateral a la cresta neural cardíaca, el resultado siempre es el tronco arterioso persistente. El último experimento muestra que la cresta neural extraña bloquea la migración o la función normales de la cresta neural cardíaca.

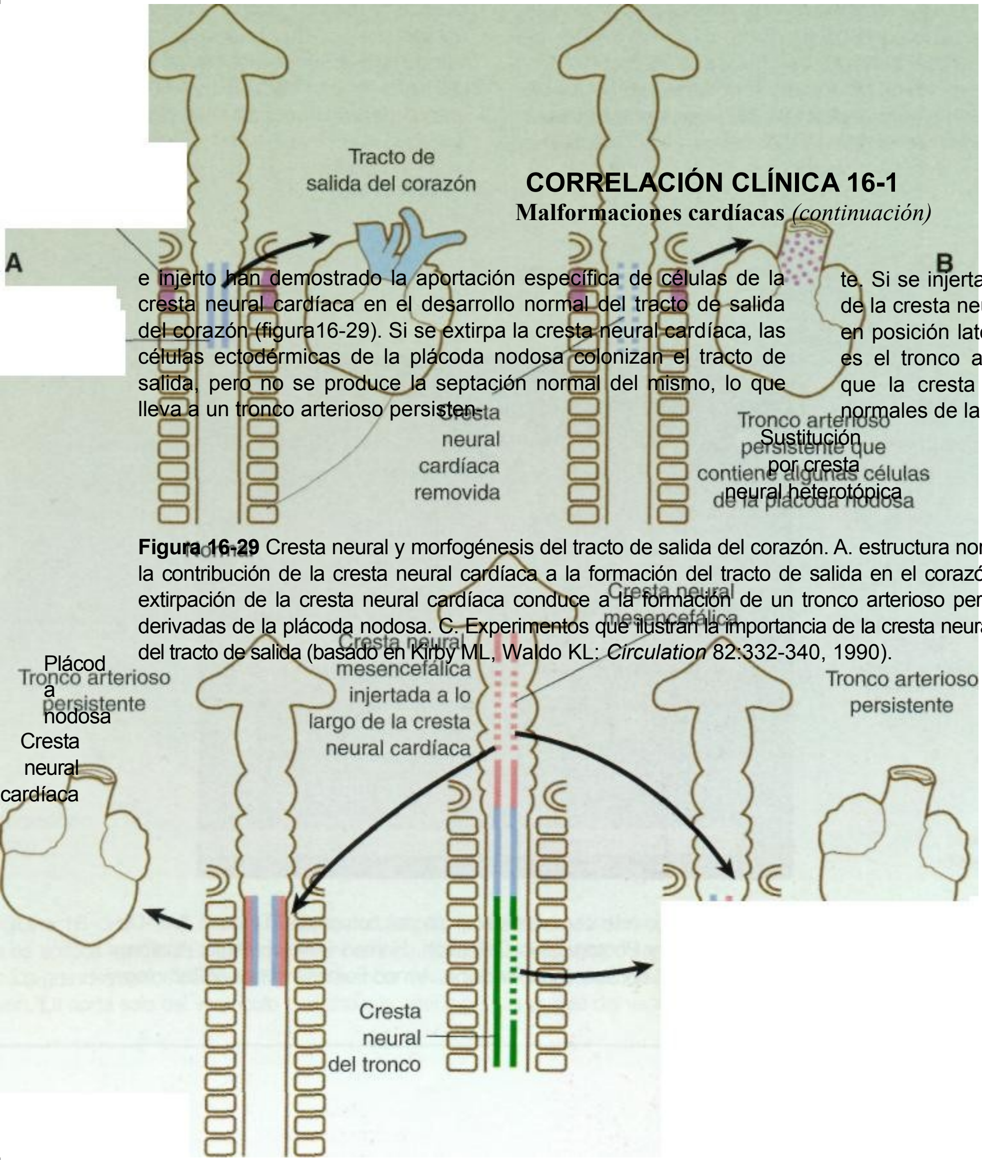

Tracto de salida del corazón
A
Normal
Plácoda nodosa
Cresta neural cardíaca
B
Cresta neural cardíaca removida
Tronco arterioso persistente que contiene algunas células de la plácoda nodosa
Sustitución por cresta neural heterotópica
Cresta neural mesencefálica
Tronco arterioso persistente
Cresta neural mesencefálica injertada a lo largo de la cresta neural cardíaca
Tronco arterioso persistente
Cresta neural del tronco
Sustitución (extirpación)
Injerto de cresta neural heterotópica

Figura 16-29 Cresta neural y morfogénesis del tracto de salida del corazón. A. estructura normal, donde puede apreciarse la contribución de la cresta neural cardíaca a la formación del tracto de salida en el corazón del embrión de ave. B. La extirpación de la cresta neural cardíaca conduce a la formación de un tronco arterioso persistente que contiene células derivadas de la plácoda nodosa. C. Experimentos que ilustran la importancia de la cresta neural cardíaca en la morfogénesis del tracto de salida (basado en Kirby ML, Waldo KL: *Circulation* 82:332-340, 1990).

Continúa

CORRELACIÓN CLÍNICA 16-1 Malformaciones cardíacas *(continuación)*

Aunque no todas las malformaciones de esta área pueden atribuirse a un desarrollo defectuoso de la cresta neural, hay evidencias circunstanciales que sugieren que éste puede ser un factor importante. Varios defectos del tracto de salida se asocian con traslocaciones o deleciones del cromosoma 22, y en la mayoría de estos casos está implicada la cresta neural. Las lesiones del tracto de salida pueden crearse de forma experimental al bloquearse la función de genes específicos, sobre los genes localizados en el cromosoma 22 y en los genes que afectan a las propiedades de las células de la cresta neural craneal. Por ejemplo, se observan anomalías del tracto de salida en ratones que tienen deficiencia de neurotropina-3 (NT-3), un miembro de la familia del factor de crecimiento neural.

Tronco arterioso persistente

El tronco arterioso persistente tiene su origen en la falta de división del tracto de salida por las crestas troncoconales (figuras 16-30 y 16-31 A). A causa de la contribución de las crestas troncoconales a la parte membranosa del tabique interventricular, esta malformación casi siempre se acompaña de un defecto de este tabique. Un gran vaso arterial cabalga sobre el tabique y recibe un gran flujo de salida sanguínea de ambos ventrículos. Como puede prevenirse, los individuos con un. tronco arterioso persistente tienen un alto grado de cianosis. Sin tratamiento, entre 60 y 70% de los bebés que nacen con este defecto mueren en los primeros seis meses.

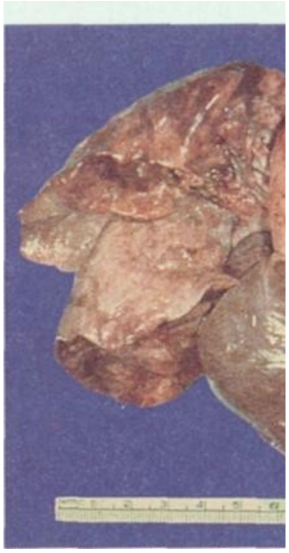


Figura 16-30 Tronco arterioso persistente *(flecha)* (fotografía 117 de la Arey-Da-Peña Pediatric Pathology Photographic Collection, Human Developmental Anatomy Center, National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC).

CORRELACIÓN CLÍNICA 16-1

Malformaciones cardíacas *(continuación)*

Transposición de los grandes vasos

En raras ocasiones las crestas troncoconales no tienen la disposicón para la división del tracto de salida en dos canales. El resultado son dos arcos circulatorios por completo independientes, de los cuales el ventrículo derecho se continua con la aorta y el ventrículo izquierdo se continua en la arteria pulmonar (figura 16-31 B). Si la afección no se corrigiese, el arco circulatorio izquierdo continuaría bombeando sangre altamente oxigenada a través del lado izquierdo del corazón y los pulmones, en tanto que el lado derecho del corazón bombearía sangre venosa por la aorta hacia los- canales circulatorios sistémicos y de vuelta hacia la aurícula derecha. Esta lesión, que es la causa más frecuente de cianosis en los recién nacidos, es compatible con la vida sólo si se acompaña de comunicaciones interauricular e interventricular y ductus arterioso persistente. Incluso con estas compensaciones anatómicas, la calidad de la sangre que irriga al organismo es baja.

Estenosis pulmonar y aórtica

Si la tabicación del tracto de salida por parte de las crestas troncoconales es asimétrica, puede suceder que o bien la aorta o bien la arteria pulmonar sea anormalmente estrecha, lo que provoca una estenosis aórtica y pulmonar (figuras 16-32 y 16-33). La gravedad de los síntomas está en relación con el grado de la estenosis. En los casos más extremos, la estenosis es tan' pronunciada que la luz del vaso está prácticamente obliterada. Esta alteración recibe el nombre de atresia aórtica o pulmonar. En ratones mutantes que tienen bloqueado el gen para la conexina43, encargado de codificar

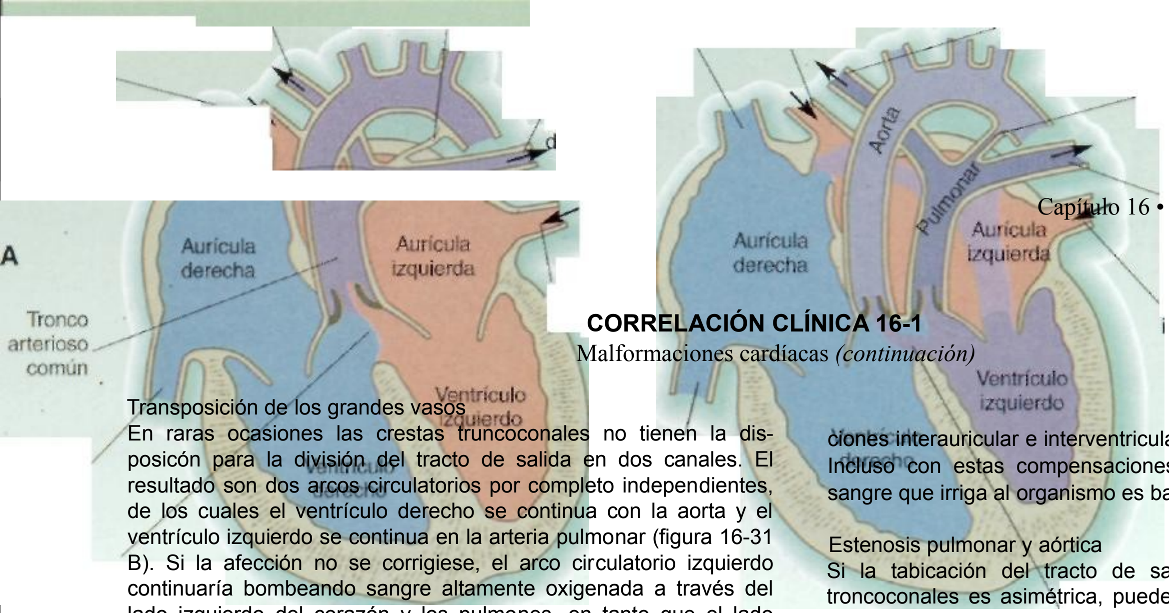

A
Tronco arterioso común
Aurícula derecha
Aurícula izquierda
Ventrículo derecho
Ventrículo izquierdo
Arteria pulmonar derecha
Ligamento
Vena pulmonar derech
Vena cava superior
Tabique membranáceo defectuoso
Vena cava inferior
Aorta
Pulmonar
Aurícula derecha
Aurícula izquierda
Ventrículo izquierdo
Ventrículo derecho
Vena cava . superior
Vena pulmonar derecha
Arteria pulmonar derecha
Arteria pulmonar erecha
Ductus arterioso
Arteria pulmonar izquierda
B
Vena pulmonar
Vena pulmonar zquierda
Tabique membranáceo defectuoso
Vena cava inferior

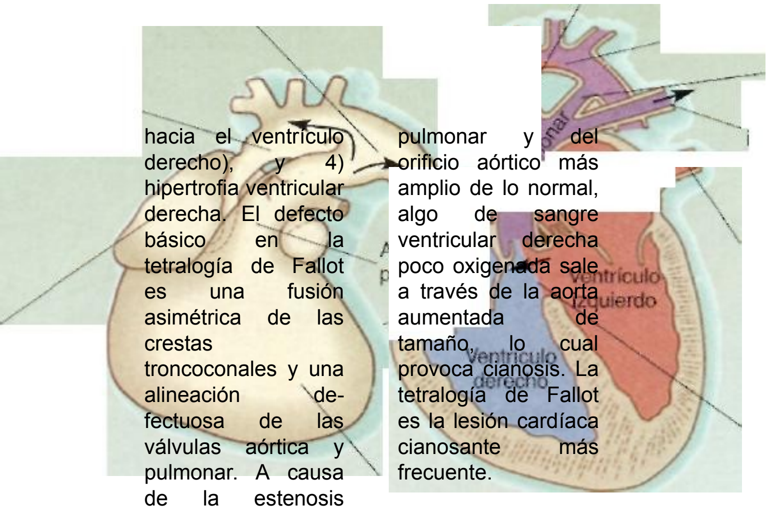
Figura 16-31 A. Tronco arterioso persistente. Un tracto de salida único es alimentado por sangre que proviene de ambos ventrículos. La parte membranosa del tabique interventricular suele ser defectuosa. B. Transposición de los grandes vasos causada por la ausencia de la disposición espiral de las crestas troncoconales en el embrión joven. La aorta sale del ventrículo derecho y la arteria pulmonar sale del ventrículo izquierdo.

Continúa

CORRELACIÓN CLÍNICA 16-1 Malformaciones cardíacas *(continuación)*

una proteína que es componente del canal de las uniones comunicantes *(gap-junctions),* se ha observado una lesión que recuerda a la estenosis pulmonar. Aún no se sabe por qué esta lesión genética afecta sobre todo a la salida pulmonar del corazón.

Una de las lesiones más conocidas de este tipo es la tetralogía de Fallot, que se caracteriza por: 1) estenosis pulmonar, 2) un defecto del tabique interventricular membranoso, 3) una aorta grande (aorta a caballo), cuyo orificio se extiende



hacia el ventrículo derecho), y 4) hipertrofia ventricular derecha. El defecto básico en la tetralogía de Fallot es una fusión asimétrica de las crestas troncoconales y una alineación defectuosa de las válvulas aórtica y pulmonar. A causa de la estenosis pulmonar y del orificio aórtico más amplio de lo normal, algo de sangre ventricular derecha poco oxigenada sale a través de la aorta aumentada de tamaño, lo cual provoca cianosis. La tetralogía de Fallot es la lesión cardíaca cianosante más frecuente.

Ductus arterioso

Arteria pulmonar

Aorta estenosada

Vena pulmonar izquierda

Aorta

Ductus arterioso

Aorta estenosada

d

erecha\

Vena pulmonar

Arteria pulmonar zquierda

<2^ Aurícula , *r* izquierda

\

derecha^\ v

. κN

superior */)*

Tabique membranáceo defectuoso

Aurícula derecha grande

Ventrículo derecho

:. Aurícula derecha

I

ÍY^

Vena cava inferior

Figura 16-32 Estenosis aórtica. En los casos graves el *ductus* arterioso suele permanecer permeable. *Derecha,* la sangre arterial y venosa mezclada en la arteria pulmonar se muestra en color púrpura. Al comienzo, la sangre del tronco pulmonar *(púrpura)* pasa por el *ductus* arterioso hacia la aorta, lo que suele producir cianosis.

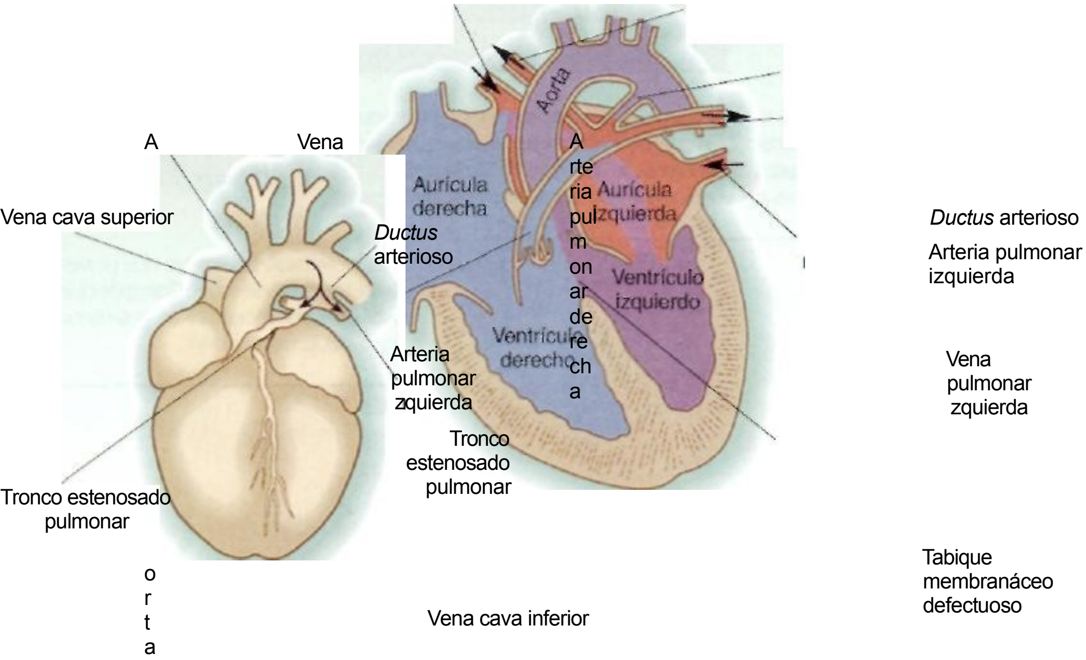
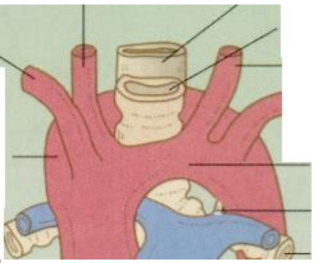

A
Vena
Vena cava superior
Ductus arterioso
Arteria pulmonar zquierda
Tronco estenosado pulmonar
orta
Aorta
Aurícula derecha
Arteria pulmonar derecha
Aurícula izquierda
Ventrículo izquierdo
Ventrículo derecho
Tronco estenosado pulmonar
Vena cava inferior
Ductus arterioso
Arteria pulmonar izquierda
Vena pulmonar zquierda
Tabique membranáceo defectuoso

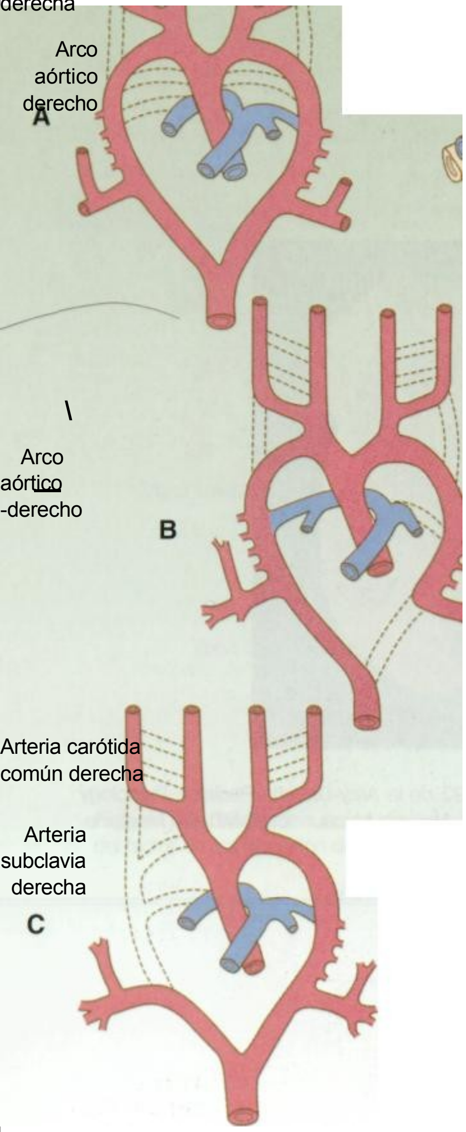
Figura 16-33 Estenosis pulmonar. *Derecha,* patrones del flujo sanguíneo. En los casos graves el *ductus* arterioso permanece permeable y fluye sangre desde la aorta hacia la circulación pulmonar *(flechas).*



CORRELACIÓN CLÍNICA 16-2

Malformaciones de los vasos sanguíneos

Debido a su modo de formación, en la que se favorece a un conducto vascular dentro de una densa red, los vasos sanguíneos (en especial las venas) están sujetos a numerosas variaciones con respecto de la normalidad. La mayor parte de las variantes anatómicas observadas en las salas de disección tienen poca importancia clínica. Los experimentos en animales sugieren que en la génesis de ciertas malformaciones de las grandes arterias pueden Intervenir alteraciones de la cresta neural. Cuando se extirpa la cresta neural cardíaca en jóvenes embriones de ave, se presentan malformaciones que afectan a las arterias carótidas y al cayado de la aorta. Ciertas anomalías de los grandes vasos pueden ocasionar graves síntomas o tener importancia durante la realización de una cirugía.


Arteria carótida común derecha
Esófago
Arteria subclavia derecha
Tráquea
Arteria carótida común izquierda
Arco aórtico derecho
A
\
Arco aórtico -derecho
B
Arteria carótida común derecha
Arteria subclavia derecha
C
J|— Aretria subclavia izquierda
Cayado aórtico izquierdo
Ligamento arterioso Bronquio principal izquierdo

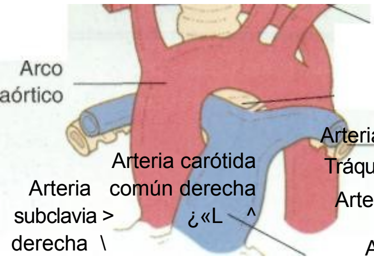

Arco
aórtico
Arteria pulmonar Esófago
Arteria carótida
común derecha
Tráquea
Arteria carótida m común izquierda
Arteria
subclavia >
derecha \
¿«L ^
Arteria
subclavia izquierda
~~~>¡ Bronquio izquierdo
v Arteria braquiocefálica a la izquierda
Ligamento
arterioso a la derecha
■ Arteria pulmonar
Esófago // Tráquea
Arteria carótida común izquierda
Arteria
subclavia izquierda
Ligamento arterioso
Bronquio izquierdo

Figura 16-34 Anomalías del cayado aórtico. A. doble cayado aórtico, C. arteria subclavia derecha desde cayado aórtico derecho,

Arteria

el cayado de la aorta.

Continúa
~~~

CORRELACIÓN CLÍNICA 16-2

Malformaciones de los vasos sanguíneos *(continuación)*

DUPLICACIÓN DE CAYADO DE LA AORTA

En raras ocasiones, el segmento del arco aórtico dorsal derecho localizado entre la salida de la arteria subclavia derecha y el punto en que se une al arco aórtico izquierdo persiste en vez de degenerar. El resultado es un anillo vascular completo que rodea la tráquea y el esófago (figuras 16-34 A y 16-35). Un cayado aórtico doble puede causar disnea (dificultad para respirar) en los bebés mientras que los alimentan. Incluso si la afección es asintomática al comienzo de la vida, el posterior crecimiento suele estrechar el diámetro del anillo en relación con el tamaño de la tráquea y del esófago, lo que puede producir síntomas más tardíamente.

CAYADO AÓRTICO DERECHO

Un cayado aórtico hacia la derecha se produce por la persistencia de todo el arco aórtico derecho embrionario y la desaparición del arco izquierdo desde el segmento caudal hasta la salida de la arteria subclavia izquierda (figura 16-34 B). Esta malformación es en esencia una imagen en espejo del desarrollo normal del cayado de la aorta, y puede aparecer como anomalía aislada o como parte de un *situs inversas* completo del individuo. Los síntomas suelen ser leves o inexistentes a menos que una arteria subclavia izquierda aberrante comprima el esófago o la tráquea.

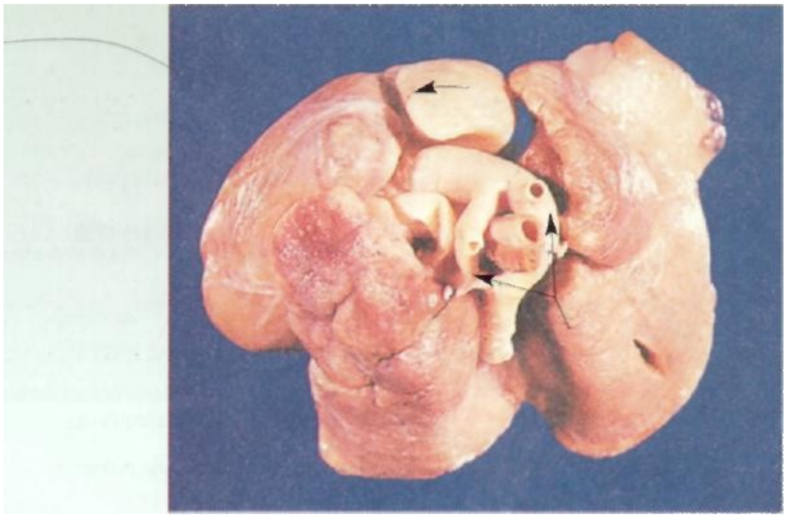
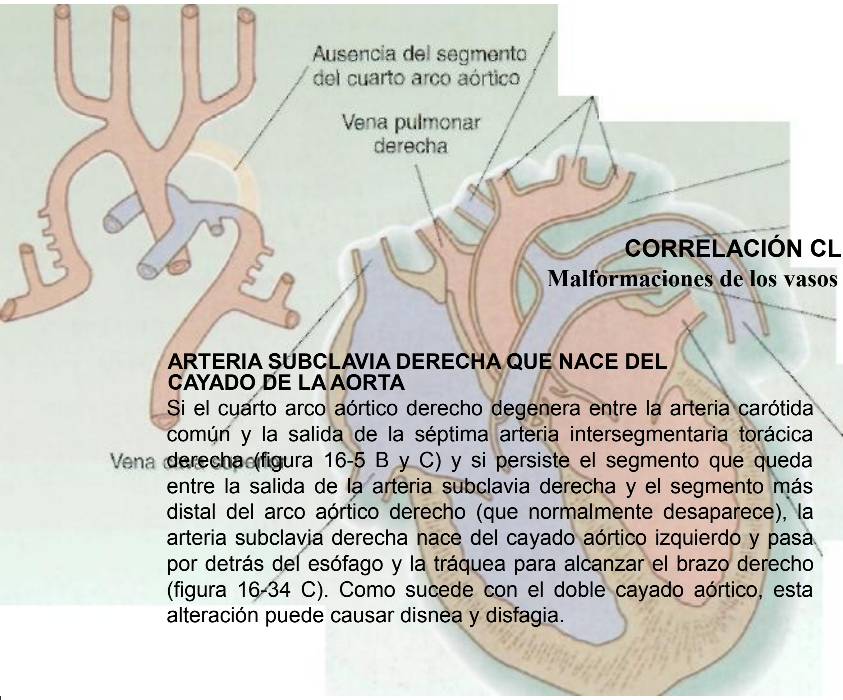


Figura 16-35 Doble cayado aórtico *(flecha)* (fotografía 5992 de la Arey-DaPeña Pediatric Pathology Photographic Collection, Human Developmental Anatomy Center, National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC).

Continúa



CORRELACIÓN CLÍNICA 16-2

Malformaciones de los vasos sanguíneos *(continuación)*

ARTERIA SUBCLAVIA DERECHA QUE NACE DEL CAYADO DE LA AORTA

Si el cuarto arco aórtico derecho degenera entre la arteria carótida común y la salida de la séptima arteria intersegmentaria torácica derecha (figura 16-5 B y C) y si persiste el segmento que queda entre la salida de la arteria subclavia derecha y el segmento más distal del arco aórtico derecho (que normalmente desaparece), la arteria subclavia derecha nace del cayado aórtico izquierdo y pasa por detrás del esófago y la tráquea para alcanzar el brazo derecho (figura 16-34 C). Como sucede con el doble cayado aórtico, esta alteración puede causar disnea y disfagia.

INTERRUPCIÓN DEL CAYADO AÓRTICO IZQUIERDO

La interrupción del cayado aórtico es una malformación vascular relativamente poco común que suele dar como resultado una interrupción distal a la salida de la arteria subclavia izquierda (figura 16-36). Para que sea compatible con la vida, esta lesión debe acompañarse de un *ductus* arterioso persistente y permeable que permita el flujo de sangre hacia la parte caudal del cuerpo. Esta lesión se ha producido en ratones a los que les falta el factor de transcripción de *winged-helix* **MFH-1 (mesenchyne fork head-1)**

Arteria pulmonar derecha

Arterias que van a la cabeza

Vena

Área de interrupción del cayado

Ductus arterioso permeable

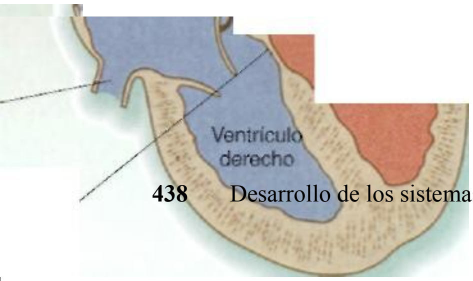
Aorta descendente

Arteria pulmonar

Vena cava inferior

Figura 16-36 Interrupción del cayado aórtico izquierdo. Esta lesión se asocia con una deficiencia del factor de transcripción de *winged helix* MFH-1.

Continúa



CORRELACIÓN CLÍNICA 16-2

Malformaciones de los vasos sanguíneos *(continuación)*

DUCTUS ARTERIOSO PERMEABLE

Una anomalía vascular frecuente es la falta de cierre del *ductus arterioso* después del nacimiento (figura 16-37). Al menos la mitad de los bebés que padecen esta afección están asin-tomáticos, pero con el paso de los años el fuerte flujo de sangre desde la circulación sistémica a alta presión (aórtica) hacia la circulación pulmonar sobrecarga la vascularización pulmonar y produce una hipertensión pulmonar y a la postre insuficiencia cardíaca.

COARTACIÓN DE LA AORTA

Otra malformación relativamente común no mortal del sistema vascular es la coartación de la aorta, que tiene dos variantes principales. Una consiste en un estrechamiento brusco de la aorta descendente después de la entrada del *ductus* arterioso (figura 16-38 B). La otra variante, llamada coartación preductal de la aorta, se produce antes del *ductus* (figura 16-38 A). La primera variedad (coartación posductal) es con mucho la más frecuente, ya que a ella corresponde el 95% de los casos. La embriogénesis de la coartación aún no está aclarada. Varias causas pueden llevar a la misma situación. En los pacientes con síndrome de Down o con síndrome de Tur-ner, la incidencia de la coartación de la aorta es más elevada.

En la coartación preductal de la aorta, que puede estar relacionada con una expresión inadecuada del MFH-1, el *ductus* arterioso suele permanecer permeable después del nacimiento. La sangre que irriga al tronco y las extremidades alcanza la aorta descendente a través del *ductus.* Esto puede llevar a una cianosis diferencial, en la cual la cabeza, la región superior del tronco y los brazos tienen color normal, pero la región inferior del tronco y las piernas están cianóticas a causa del flujo de sangre venosa dentro de la aorta a través del *ductus* arterioso permeable.

La vascularización tiene que compensar la coartación posductal en una forma diferente, ya que la localización del estrechamiento en este caso separa efectivamente el flujo arterial

^\./_¿- ~~^/^^^/___ Arteria pulmona

í V ' '. < ^t^^TT izquierda

Arteria pulmonar
derecha

Ductus arterioso

% (¿Fl" AuriCula >. \ Vena pulmonar Aurícula \^/Aizquierd^\ izquierda

Vena pulmonar
derecha

'■ derecha ÿ *ls^^s ffi^*

Ventrícul
o

Vena cava superior

Figura 16-37 *Ductus* arterioso persistente, donde se muestra el flujo de sangre desde la aorta hacia la circulación pulmonar. Con posterioridad puede sobrevenir la hipertensión pulmonar, que causa la inversión del flujo de sangre a través del cortocircuito y cianosis.

Vena cava inferior

Tabique
membranáceo

CORRELACIÓN CLÍNICA 16-2
Malformaciones de los vasos sanguíneos *(continuación)*

de la cabeza y los brazos respecto del flujo del tronco y las piernas. El cuerpo responde abriendo conductos de circulación colateral y conexiones a través de arterias que por lo común son relativamente pequeñas y que llevan la sangre desde la parte superior hacia la inferior del cuerpo (figura 16-38 C). Estos conductos son las arterias torácicas internas, las arterias relacionadas con el omoplato y la arteria espinal anterior. El flujo sanguíneo anormalmente grande que discurre por estas arterias se dirige hacia ramas segmentarias (por ejemplo, las arterias intercostales) y llega a la aorta descendente después de la coartación. El aumento del flujo sanguíneo en las arterias intercostales causa unas muescas en las costillas que pueden verse con facilidad en las imágenes radiográficas. Pese a estas adaptaciones circulatorias compensatorias, la presión arterial en los pacientes que tienen una coartación posductal es mucho más alta en los brazos que en las piernas.

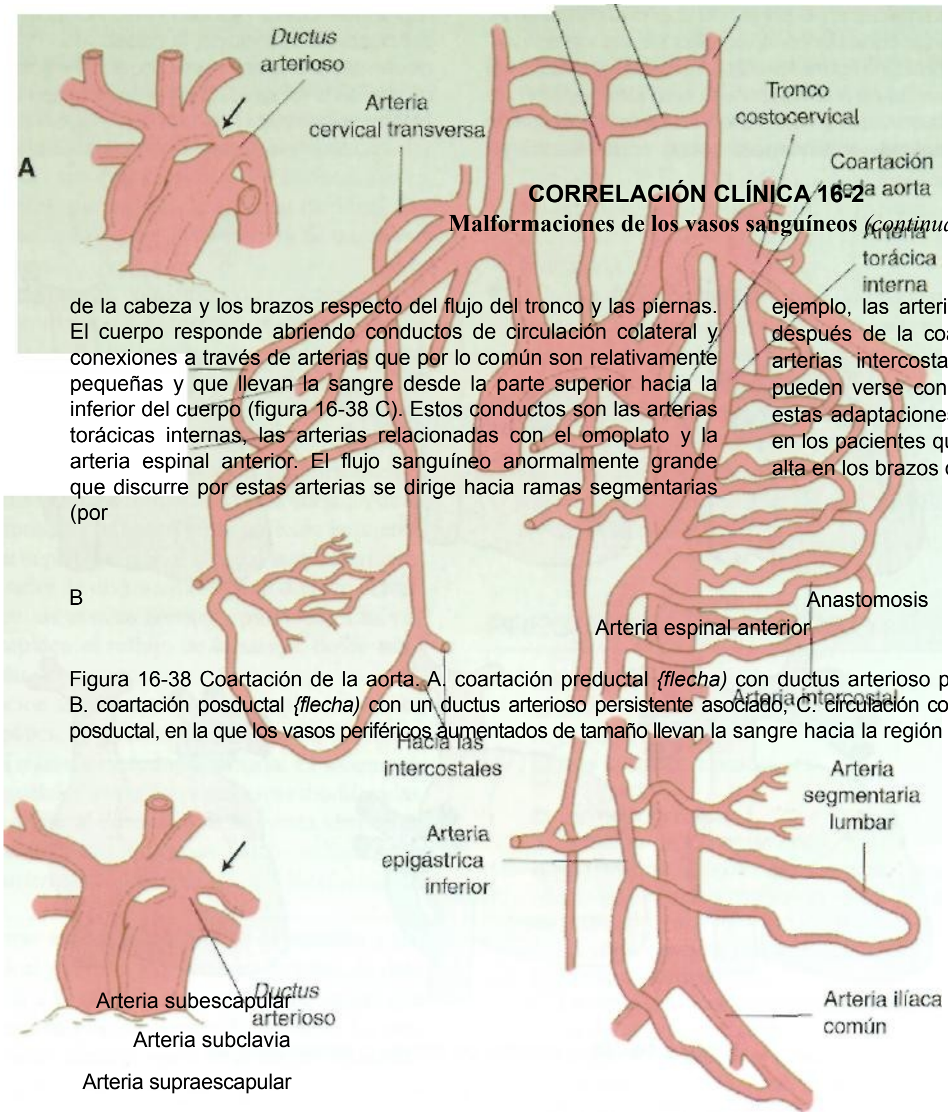

A
Ductus arterioso
Arteria cervical transversa
Tronco costocervical
Coartación de la aorta
Arteria torácica interna
B
Anastomosis
Arteria vertebral
Arteria espinal anterior
Arteria intercostal
Hacia las intercostales
Arteria segmentaria lumbar
Arteria epigástrica inferior
Arteria ilíaca común
Ductus arterioso
Arteria subescapular
Arteria subclavia
Arteria supraescapular

Figura 16-38 Coartación de la aorta. A. coartación preductal *{flecha)* con ductus arterioso permeable acompañante, B. coartación posductal *{flecha)* con un ductus arterioso persistente asociado, C. circulación colateral en una coartación posductal, en la que los vasos periféricos aumentados de tamaño llevan la sangre hacia la región inferior del cuerpo.

Continúa

CORRELACIÓN CLÍNICA 16-2

Malformaciones de los vasos sanguíneos *(continuación)*

MALFORMACIONES DE LAS VENAS CAVAS

Como sería de esperar a causa de su complejo modo de formación (figura 16-9), las venas cavas superior e inferior están sujetas a una amplia variedad de malformaciones. Las variaciones más frecuentes son las duplicaciones de las venas cavas superior e inferior o la persistencia de los segmentos izquierdos en lugar de los derechos de estos vasos junto con la ausencia del vaso normal. En la mayoría de los casos, las malformaciones son asintomáticas.

RETORNO PULMONAR ANÓMALO

Por la forma como cada una de las primitivas venas pulmonares se unen y por la absorción posterior de la parte distal del sistema venoso pulmonar en la pared de la aurícula izquierda, pueden presentarse conexiones anómalas de las venas pulmonares con el corazón (figura 16-39). Una de las más comunes es que una o más ramas de la vena pulmonar entren en la aurícula derecha en vez de hacerlo en la izquierda. En otros casos (retorno pulmonar anómalo total), todas las venas pulmonares desembocan en la aurícula derecha o en la vena cava superior. Este caso tiene que acompañarse de un cortocircuito asociado (por ejemplo, comunicación interauricular) para que la sangre oxigenada llegue a la circulación sistémica.

MALFORMACIONES DEL SISTEMA LINFÁTICO

Aunque las variaciones anatómicas menores de los conductos linfáticos son frecuentes, las anomalías sintomáticas no lo son. Éstas suelen presentarse como tumefacciones causadas por la dilatación de los grandes vasos linfáticos. Con diferencia, la principal anomalía linfática que se ve en los fetos es el higroma quístico, que se manifiesta como una gran tumefacción, en ocasiones incluso semejante a un collar, en la región del cuello (figura 7-1 A). Aunque la base embriológica del higroma es incierta, la causa más probable es el excesivo desarrollo y el crecimiento local del tejido linfático que posiblemente se originen como yemas comprimidas de los sacos linfáticos yugulares.

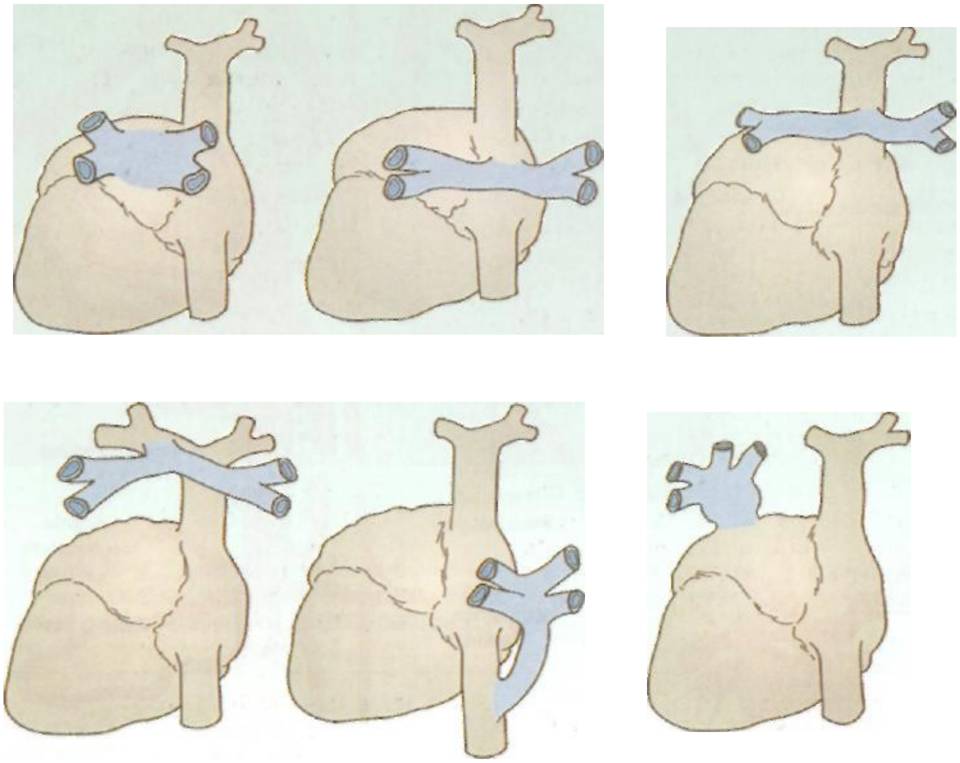


Figura 16-39 Variantes del drenaje pulmonar anómalo.

asocian con el mesonefros en desarrollo. Las venas umbilicales extraembrionarias pares y las vitelinas atraviesan el hígado en desarrollo y desembocan directamente en el seno venoso. Las venas pulmonares se originan como estructuras separadas que desembocan en la aurícula izquierda. El sistema linfático hace su aparición en forma de seis sacos linfáticos primarios. Éstos luego se conectan mediante conductos linfáticos. Los linfáticos de casi todo el organismo confluyen en el conducto torácico, que desemboca en el sistema venoso a nivel de la base de la vena yugular interna izquierda.

- El corazón surge del mesodermo esplácnico a partir de un primordio en forma de herradura. En su origen, los tubos endocárdicos bilaterales se fusionan en la línea media. El tubo cardíaco fusionado forma a continuación un asa en forma de S y pronto pueden identificarse las regiones específicas del corazón. Comenzando por el tracto de entrada, estas regiones son el seno venoso, las aurículas, los ventrículos y el tracto de salida (bulbo del corazón). El tracto de salida más tarde se divide en el cono arterioso y el tronco arterioso.
- Los cojinetes endocárdicos auriculares son engrasamientos situados entre las aurículas y los ventrículos. El miocardio subyacente induce a las células del revestimiento endocárdico del cojinete a abandonar la capa endocárdica y a transformarse en células mesenquimatosas que invaden la gelatina cardíaca. Estos sucesos constituyen la base para la formación de las válvulas aurículo-ventriculares.
- La división interna del corazón comienza con la separación de las aurículas de los ventrículos y la formación de las válvulas tricúspide y mitral. Las aurículas derecha e izquierda se separan mediante el crecimiento del *septum primum* y del *septum secundum,* pero durante toda la vida embrionaria persiste un cortocircuito que va desde la aurícula derecha hacia la aurícula izquierda a través del foramen *secundum* y del foramen oval. El seno venoso y las venas cavas desembocan en la aurícula derecha, y las venas pulmonares lo hacen en la aurícula izquierda. Los ventrículos están separados por el tabique interventricular. Las crestas troncoconales de disposición espiral dividen el tracto de salida común en los troncos aórtico y pulmonar. Las válvulas semilunares impiden el reflujo de la sangre desde estos vasos hacia el corazón.
- Además de la inervación sensitiva, el corazón recibe inervación simpática y parasimpática. El sistema de conducción distribuye el estímulo contráctil a través de todo el corazón. El sistema de conducción deriva de células musculares cardíacas modificadas, el corazón comienza a latir al comienzo de la cuarta semana de la gestación. La maduración fisiológica del latido cardíaco sigue a la maduración del sistema del marcapasos y a la inervación del corazón.
- La circulación fetal trae sangre oxigenada de la placenta a través de la vena umbilical y la lleva a la aurícula derecha, de donde la mayor parte pasa a la aurícula izquierda. Otra sangre que entra a la aurícula derecha pasa al ventrículo derecho. La sangre que sale del ventrículo derecho entra en el tronco pulmonar, que envía algo de sangre a los pulmones y la mayor parte a la aorta a través del *ductus* arterioso. La sangre que llega a la aurícula izquierda pasa al ventrículo izquierdo y de allí a la aorta, desde donde irriga todo el cuerpo. La sangre poco oxigenada entra en las arterias umbilicales y es transportada a la placenta para su renovación.
- Las malformaciones más frecuentes del corazón son los defectos del tabique interaurieular, que en la vida posnatal permiten el paso de sangre de la aurícula izquierda a la derecha. Los defectos del tabique interventricular, que también dan como resultado el cortocircuito de izquierda a derecha, son más graves. Los defectos que bloquean un canal por donde fluye la sangre (por ejemplo, la atresia tricuspídea) deben acompañarse de cortocircuitos secundarios para que sean compatibles con la vida. Un canal aurículo-ventricular persistente puede atribuirse a un defecto en la formación o en el posterior desarrollo de los cojinetes endocárdicos aurículo-ventriculares. La mayoría de las malformaciones del tracto de salida del corazón parecen estar relacionadas con la división inapropiada realizada por las crestas troncoconales. La base de estas anomalías se encuentra a menudo en defectos de la cresta neural.
- Las malformaciones de las arterias principales suelen provenir de la aparición o la inapropiada desaparición de componentes específicos del sistema de los arcos aórticos. Algunas, como el cayado aórtico doble o el cayado aórtico derecho, pueden entorpecer la deglución o la respiración a causa de la compresión que ocasionan. El *ductus* arterioso persistente tiene su origen en la falta de cierre apropiado del *ductus* después del nacimiento. La coartación de la aorta debe ser compensada ya sea con un *ductus* arterioso persistente o con la apertura de conductos vasculares colaterales que permitan a la sangre superar el lugar de la coartación.
- A causa de su complejo forma de originarse, las venas suelen presentar muchas variaciones, pero estas malformaciones a menudo son asintomáticas. El retorno pulmonar anómalo que trae sangre oxigenada a la aurícula derecha, ha de acompañarse de un cortocircuito de derecha a izquierda para ser compatible con la vida. Las malformaciones del sistema linfático pueden causar tumoraciones locales como el higroma quístico, que da como resultado la aparición de una tumefacción en forma de collar en el cuello.

PREGUNTAS DE REPASO

1. Los eritrocitos nucleados que se encuentran circulando en el embrión se originan en:
   A. El saco vitelino
   B. Los cúmulos paraórticos
   C. El hígado
   D. La médula ósea
   E. Ninguno de los anteriores
2. En un feto de siete meses de edad, la sangre que drena el músculo temporal izquierdo entra en el corazón a través de:
   A. La vena cardinal anterior izquierda
   B. El seno coronario
   C. La vena cardinal común izquierda
   D. La vena cava superior
   E. Ninguna de las anteriores
3. ¿Qué estructura de la zona de los cojinetes endocárdicos libera las partículas inductivas llamada adherohes?
   A. Endocardio
   B. Gelatina cardíaca
   C. Miocardio
   D. Epicardio
   E. Ninguna de las anteriores

4. ¿Cuál de las siguientes estructuras contribuye la cresta neural?
   A. Tronco arterioso
   B. Aorta ascendente
   C. Tronco de la pulmonar
   D. Todas las anteriores
   E. Ninguna de las anteriores
5. ¿Cuál de las siguientes malformaciones cardiovasculares necesita de un *ductus* arterioso permeable para que el in dividuo pueda sobrevivir?
   A. Defecto del tabique interauricular
   B. Defecto del tabique interventricular
   C. Doble cayado aórtico
   D. Arteria subclavia derecha que nace del cayado aórtico
   E. Ninguna de las anteriores
6. Cinco días después de nacer un bebé se torna cianótico durante una prolongada crisis de llanto. La causa más pro bable de la cianosis es que ha entrado sangre venosa en la circulación sistémica a través de:
   A. El tabique interauricular
   B. El *ductus* arterioso
   C. El conducto venoso
   D. La vena umbilical
   E. El tabique interventricular
7. ¿De qué arco aórtico procede la arteria carótida interna?:
   A. 1
   B. 2
   C. 3
   D. 4
   E. 5

98.Un niño de doce años dice a su médico que durante los últimos meses ha venido notando alguna dificultad para deglutir cuando come carne. El médico realiza un examen físico y solicita una radiografía de vías digestivas altas. Después de examinar las placas, el médico envía al niño para que le practiquen unos exámenes vasculares. ¿Cuál es el razonamiento que respalda esta decisión?

99.Un individuo que tiene atresia de la válvula mitral no puede sobrevivir después del nacimiento si no tiene otros defectos del sistema cardiovascular que compensen el defecto primario, que en este caso es un bloqueo completo entre la aurícula y el ventrículo izquierdos. Defina al menos un grupo de defectos asociados que puedan compensar fisiológicamente la alteración causada por la atresia mitral.

10. ¿Cuál es la base embriológica de la duplicación de la vena cava inferior en una zona caudal a los riñones?

REFERENCIAS

Anderson RH: Simplifying the understanding of congenital malforma-tions of thc heart, *Int J Cardiol* 32:131 -142, I99I.

Bartelings MM, Gittenbcrger-dc Groot AC: Morphogenetic considera-tions on congenital malformations of the outflow tract. I. Common arterial trunk and tetralogy of Fallot, *Int J Cardiol* 32:213-230, 1991.

Bartelings MM, Gittenberger-de Groot AC: Morphogenetic considera-tions on congcnital malformations of the outflow tract. I. Complete transposition of thc grcat arteries and double outlet right ventricle, *Int J Cardiol* 33: 5-26, 1991.

Biben C, I larvey RP: Homeodomain factor Nkx2-5 controls left/right asymmetric expression of *bHLH* gene eHand during murinc heart development, *Genes Dev* 11:1357-1369, 1997.

Bockman DE, Kirby ML, eds.: Embryonic origins of defective heart development, *Ann NYAcad Sci* 588: 1-464, 1990.

Bristow .1: Thc search for genetic mechanisms of congcnital heart di-sease, *Cell Mot Biot Res* 41: 307-319, 1995.

Celoria GC, Patton RB: Congenital absence of the aortic arch, *Am Heart J* 58:407-413, 1959.

Chan-Thomas PS *et ai:* Expression of homeobox genes *Msx-l (Hox-7)* and *Msx-2 (Hox-s)* during cardiac development in thc chick, *Dev Dyn* 197:203-216, 1993.

Clark EB , Takao A, eds.: *Deveíopmental cardiology morphogenesis and function,* Mount Kisco, NY, 1990, Futura.

Coccani F, Ollcy PM: The control of cardiovascular shunts in the fetal and perinatal period, *Can J Physiol Pharmacol* 66: 1129-1134, 1988.

Congdon ED: Transformation of the aortic-arch systcm during the de-velopment of the human embryo, *Carnegie Contr Embryol* 14:47-110, 1922.

Conté G, Pellegrini A: On thc dcvclopment of the coronary arteries in human embryos, stages 14-1 9, *Anat Embryol* 169:209-218, 1984.

Crossin KL, Hoffman S: Expression of adhesión molccules during the formation and differentiation of thc avian endocardial cushion tis-sue, *Dev Biol* 145: 277-286, 1991.

DeHaan RL: Cardia bifida and the development of pacemaker function of thc early chick heart, *Dev Biol* 1:586-602,1959.

DcRuitcr MC *et al.:* The special status of the pulmonary arch artery in the branchial arch system of the rat, *Anal Embryol* 179:309-325, 1989.

Dcttman RW *et ai:* Common epicardial origin of coronary vascular smooth muscle, perivascular fibroblasts, and intermyocardial fibro-blasts in the avian heart, *Dev Biol* 193:169-181,1998.

Dieterlen-Lievre F: Intraembryonic hematopoietic stem cells, *Hematol Oncot Clin North Am* 11:1149-1171,1997.

Dieterlcn-Licvre F *et al.:* Sites of hemopoietic stem ccll production in early embryogenesis, *Colloque* INSERM 235:5-11, 1995.

Edwards JE *et ai: Congenital heart disease correlation of pathologic analomy and angiocardiography;* vols. 1 y 2, Filadclfia, 1965, WB Saunders.

Eichmann A *et al:* Ligand-dependent development of the endothelial and hematopoietic lineages from embryonic mesodermal cells ex-pressing vascular endothelial growth factor receptor 2, *Proc Nati Acad Sci USA* 94:5141 -5146,1997.

Eisenberg LM, Markwald RR: Molecular rcgulation of atrioventricu-lar valvuloscptal morphogenesis, *Circ Res* 77:1 -6,1995.

Evans SM *et al.: Tinman,* a *Drosophila* homeobox gene required for heart and visceral mesoderm specification, may be represented by a family of genes in vertebrales XnKx-2. 3, a second vertébrate homologue of tinman, *Development* 121:3889-3899,1995.

Feinberg RN, Sherer GK, Aucrbach R: *The development ofthe vascular system,* Basel, Suiza, 1991, Karger.

Fisher SA *et al:* Forced expression ofthe homeodomain protein Gax inhibits cardiomyocyte proliferation and perturbs heart morphogenesis, *Development* 124:4405-4413,1997.

Fishman MC, Chien KR: Fashioning thc vertébrate heart earliest embryonic decisions, *Development* 124:2099-2117,1997.

Fukiishi Y, Morris-Kay GM Migration of cranial neural crest cells to the pharyngeal arches and heart in rat embryos, *Cell Tissue Res* 268:1-8, 1992.

Gillum RF: Epidemiology ol" congenital heart disease in the United States, *Am Heart J* 127:919-927,1994.

Goor DA, Lillehei CW: *Congenital malformations ofthe heart embryology; anatomy and operative considerations,* Nueva York, 1975, Gruñe & Stratton.

Heuser CH: The branchial vcssels and their derivatives in the pig, *Carnegie Contr Embryol* 15:121-139,1923.

Ho E, ShimadaY: Formation ofthe epicardium studied with the scan-ning electrón microscope, *Dev Biol* 66: 579-585, 1978.

Icardo JM: Developmental biology ofthe vertébrate heart, *JExp Zool* 275:144-161,1996.

Iida K *et al:* Essential roles ofthe winged helix transcription factor MFH-1 in aortic arch patterning and skeletogenesis, *Development* 124:4627-4638,1997.

Kanjuh VI, Edwards JE: A review of congenital anomalies ofthe heart and great vessels according to functional categories, *Pediatr Clin NorthAm* 11:55-105,1964.

Kcrn MJ, Argao EA, Potter SS: Homcobox genes and heart development, *Trends Cardiovasc Med* 5: 47-54, 1995.

Kirby ML: Nodose placode provides ectomesenchyme to the develo-ping chick heart in the absence of cardiac neural crest, *Cell Tissue Res* 252:17-22, 1988.

Kirby ML: Role of extracardíac factors in heart development, *Expe-rientia* 44:944-951, 1988.

Kirby ML, Waldo KL: Role of neural crest in congenital heart disease, *Circulation* 82:332-340, 1990.

KramerTC: The partitioning ofthe truncus and conus and the formation of the mcmbranoiis portion of the interventrieular septum of the human heart, *Am JAnat* 71:343-370, 1942.

Lyons GE: Vertébrate heart development, *Curr Opin Genet Dev* 6:454-460, 1996.

Macnner J: Experimental study on the formation ofthe epicardium in chick *embryos, Anat Embryol* 187:281-289, 1993.

Magovern III, Moore GW, Hutchins GM: Development ofthe atrioventricular valve región in the human embryo, *Anat Rec* 215:167-181, 1986.

Markwald RR *et al.:* Epithelial-mesenchymal transformations in early avian heart development, *Acta Anat* 156:173-186, 1996.

McClure CFW, Butler EG: The development ofthe vena cave inferior in man, *Am JAnat* 35:331-383,1925.

MikawaT, Fischman DA: Retroviral analysis of cardiac morphogenesis, *Proc NatlAcadSci* 89:9504-9508,1992.

Mikawa T, Gourdie RG: Pericardial mesoderm gencrates a population of coronary smooth muscle cells migrating into the heart along with ingrowth ofthe epicardial organ, *Dev Biol* 174:221-232, 1996.

Mohun T, Sparrow D: Early steps in vertébrate cardiogenesis, *Curr Opin Genet Dev* 7: 628-633, 1997.

Nakajima Y *et al.:* An autocrine function for transforming growth factor (TGF)-, p3 in the transformation of atrioventricular canal endo-cardium into mesenchyme during chick heart development, *Dev* 5/o/194:99-113, 1998.

Noden DM: Development of craniofacial blood vessels. En Feinbcrg RN, Sherer GK, Auerbach R, eds. *The development ofthe vascular system,* Basel, Suiza, 1991, Karger, págs. 1-24.

Noden DM: Origins and assembly of avian embryonic blood vcssels, *Ann NYAcadSci* 588:236-249, 1990.

Noden DM: Origins and patterning of avian outflow tract endocar-dium, Development 111:867-876, 1991.

Olson EN, Srivastava D Molecular pathways controlling heart development, *Science* 272: 671-676, 1996.

Pardanaud L *et al:* Two distinct endothelial lincages in ontogeny, one of thcm related to hemopoiesis, *Development* 122:1363- 1371, 1996.

Patten BM: The development of the sinoatrial conduction system, *Univ Mich Med Bul!* 22:1 -21, 1956.

Pexieder T: The tissue dynamics of heart morphogenesis. I. The phenomena of ccll death, *ZAnat Entwickl-Gesch* 138: 241-253, 1972.

Pexieder T *et al:* A suggested nomcnclature for the developing heart, *Int .1 Cardiol* 25:255-264, 1989.

Reaume AG *et al:* Cardiac malformations in neonatal mice lacking connexin43, *Science* 267:1831 -1834, 1995.

Robbins J: Regulation of cardiac gene expression during development, *Cardiovasc Res* 31 :E2-E 16, 1996.

Sabin FR: The ongin and development ofthe lymphatic system, *Johns Hopkins Hosp Rep* 17:47-440, 1916.

Schott J-J *et al:* Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5, *Science* 108-111, 1998.

Sherer GK: Vasculogenic mechanisms and epithcliomesenchymal specificity in endodermal organs. En Feinberg RN, Sherer GK, Auerbach R, eds. *The development ofthe vascular system,* Basel, Suiza, 1991, Karger, págs. 37-57.

Sissman NJ: Devclopmental landmarks in cardiac morphogenesis comparative chronology, *Am J Cardiol* 25:141 -148, 1970.

Srivastava D, Olson EN: Knowing in your heart what is right, *Trends Cell Biol 1:441-451,* 1997.

Srivastava D, Olson EN: Neurotrophin-3 knocks heart off Trk, *Nature Med 2:*1069-1071, 1996.

Steding G *et al:* Developmental aspeets ofthe sinus valvcs and the si-nus venosus septum of the right atrium in human embryos, *Anat Embryol* 181:469-47'5, 1990.

Takamura K *et al:* Association of cephalic neural crest cells with cardiovascular development, particularly that ofthe semilunar valves, *Anat Embryol* 182:263-272, 1990.

Thorsteinsdottir U, Sauvageau G, Humphries RK: Hox homeobox genes as regulators of normal and leukemic hematopoiesis, *Hematol Oncol Clin North Am* 11:1221 -1237, 1997.

Tomanek RJ: Formation of the coronary vasculature a brief review, *Cardiovasc Res* 31 :E46-E51, 1996.

Wiltingl, Christ B: Embryonic angiogenesis a review, *Naturwissens-chqften* 83:153-164, 1996.

PERIODO FETAL Y NACIMIENTO

Después de la octava semana del embarazo el período de organogénesis (embrionario) está prácticamente terminado y comienza el fetal. Hacia el final del período embrionario puede reconocerse la forma macroscópica de casi todos los órganos. Los contornos externos del embrión muestran una cabeza muy grande en relación con el resto del cuerpo y un mayor desarrollo de la región craneal del cuerpo que de la caudal (figuras 17-1 y 17-2).

El período fetal suele considerarse como un tiempo de crecimiento y de maduración fisiológica de los sistemas orgánicos y no ha recibido mucha atención en los tratados tradicionales de embriología. No obstante, los recientes avances en las técnicas de diagnóstico por la imagen han permitido un gran acceso al estudio del feto. En la actualidad, es posible determinar con notable exactitud el patrón de crecimiento del feto y su estado de bienestar. Las mejoras en las técnicas quirúrgicas y el hallazgo de que las heridas del feto sanan sin dejar cicatriz han desarrollado la cirugía fetal. Este capítulo se centra en el desarrollo funcional del feto y en las adaptaciones que le aseguran una transición suave hacia la vida independiente una vez que el feto ha pasado por el canal del parto y se ha cortado el cordón umbilical. Las técnicas que se usan para vigilar el estado fetal se describen también en la Correlación clínica 17-1.

CRECIMIENTO Y FORMA DEL FETO

Pese a la intensa actividad de desarrollo que tiene lugar durante el período embrionario (semanas tercera a octava), el crecimiento absoluto del embrión tanto en talla como en masa no es muy grande (figura 17-3). Por el contrario, el período fetal (de las nueve semanas hasta el nacimiento) se caracteriza por un intenso crecimiento. El cambio en las proporciones de las diferentes regiones del cuerpo durante los períodos de crecimiento pre y posnatal es tan impresionante como el crecimiento absoluto del embrión. El predominio inicial de la cabeza se reduce conforme el desarrollo del tronco se convierte en un factor fundamental en el crecimiento inicial del feto. Más tarde, un crecimiento relativamente mayor de las extremidades cambia las proporciones de las diversas regiones del cuerpo. Durante la primera parte del período fetal todo el cuerpo carece de pelo y es muy delgado debido a la ausencia de grasa subcutánea (figura 17-4). Hacia la mitad del embarazo los contornos de la cabeza y la cara se aproximan a los del recién nacido y el abdomen comienza a abultarse. Desde la semana 27 en adelante, el depósito de grasa subcutánea hace que el cuerpo se redondee (algunos de los principales hechos del desarrollo que se producen durante el período fetal se resumen en la tabla de las págs. xv y xvi).

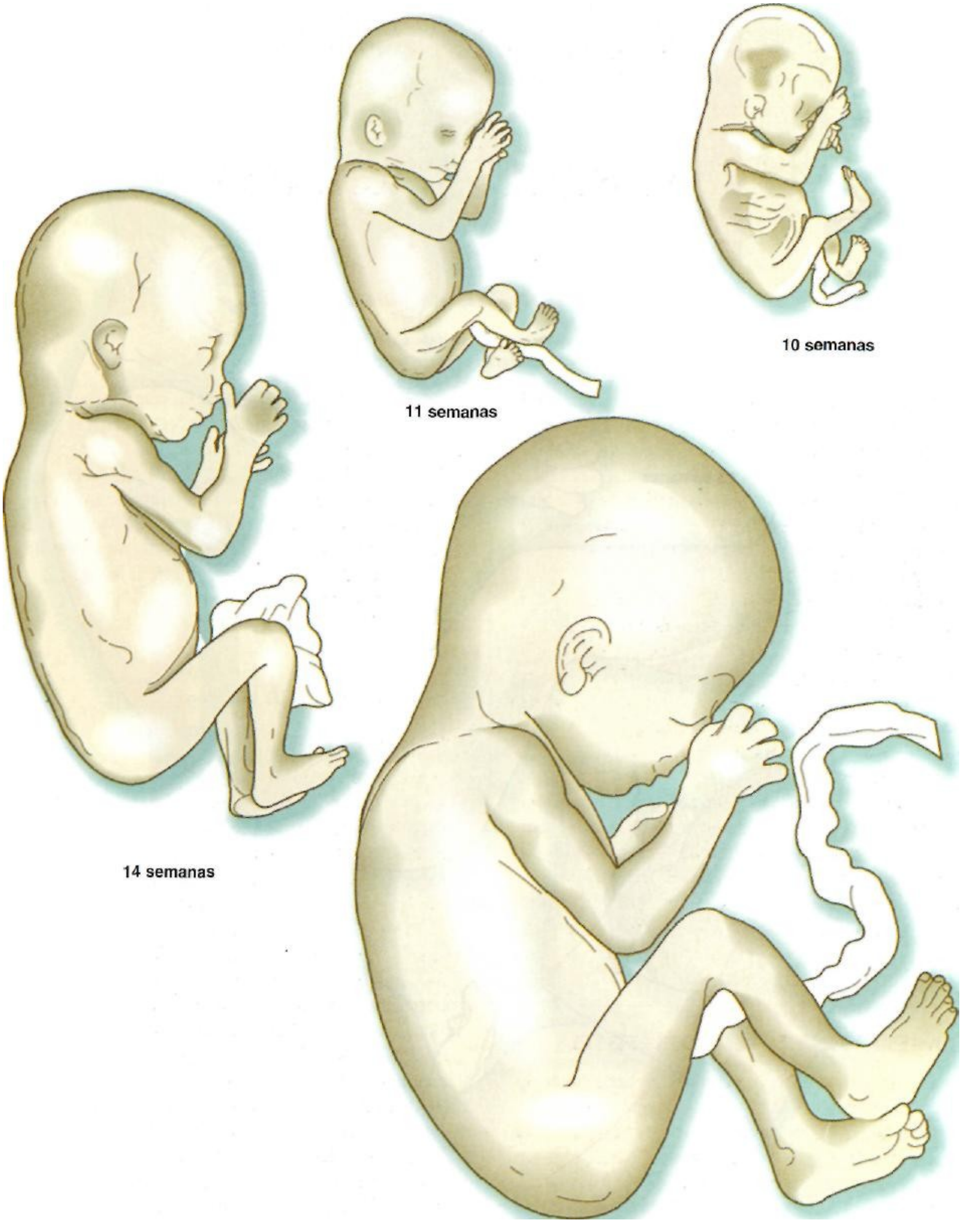
FISIOLOGÍA FETAL

Circulación

A partir de la quinta semana la circulación del embrión humano puede comenzar a estudiarse por medio del ultrasonido. En ese momento el corazón late a una frecuencia aproximada de 100 latidos por minuto (lpm); es probable que esto se deba a un ritmo auricular propio. Esta frecuencia se eleva hasta casi 160 lpm hacia las ocho semanas y después cae a 150 lpm en el feto de quince semanas, con una nueva disminución leve antes del nacimiento. La frecuencia del pulso *in útero* es sumamente constante, y los embriones que muestran **bradicardia** (frecuencia cardíaca lenta) a menudo fallecen antes del término. Cerca del término la frecuencia cardíaca se modifica en cierto grado si las condiciones intrauterinas cambian o si el feto está sometido a estrés; es probable que esto se deba al establecimiento funcional de la inervación autónoma del corazón (figura 17-5).

El corazón del feto tiene propiedades fisiológicas bastante diferentes de las del corazón posnatal. Por ejemplo, la fuerza de la contracción miocárdica, la velocidad de acortamiento y la extensión del mismo son menores en el corazón fetal. Algunas características funcionales generales del corazón fetal se deben a la presencia de las isoformas fetales de las proteínas contráctiles en los miocitos cardíacos. Por ejemplo, en las células del corazón fetal predomina la isofor-ma de la cadena pesada de la betamiosina. Esto tiene venta-

Continúa en la pág 448



10 semanas

11 semanas

14 semanas

17 semanas

Figura 17-1 Dibujos de fetos de 8 a 25 semanas de edad de fertilización. Los fetos de la semana 8 a la 17 están dibujados de tamaño natural. Los de la semana 20 a la 25 están dibujados a dos tercios del tamaño real.

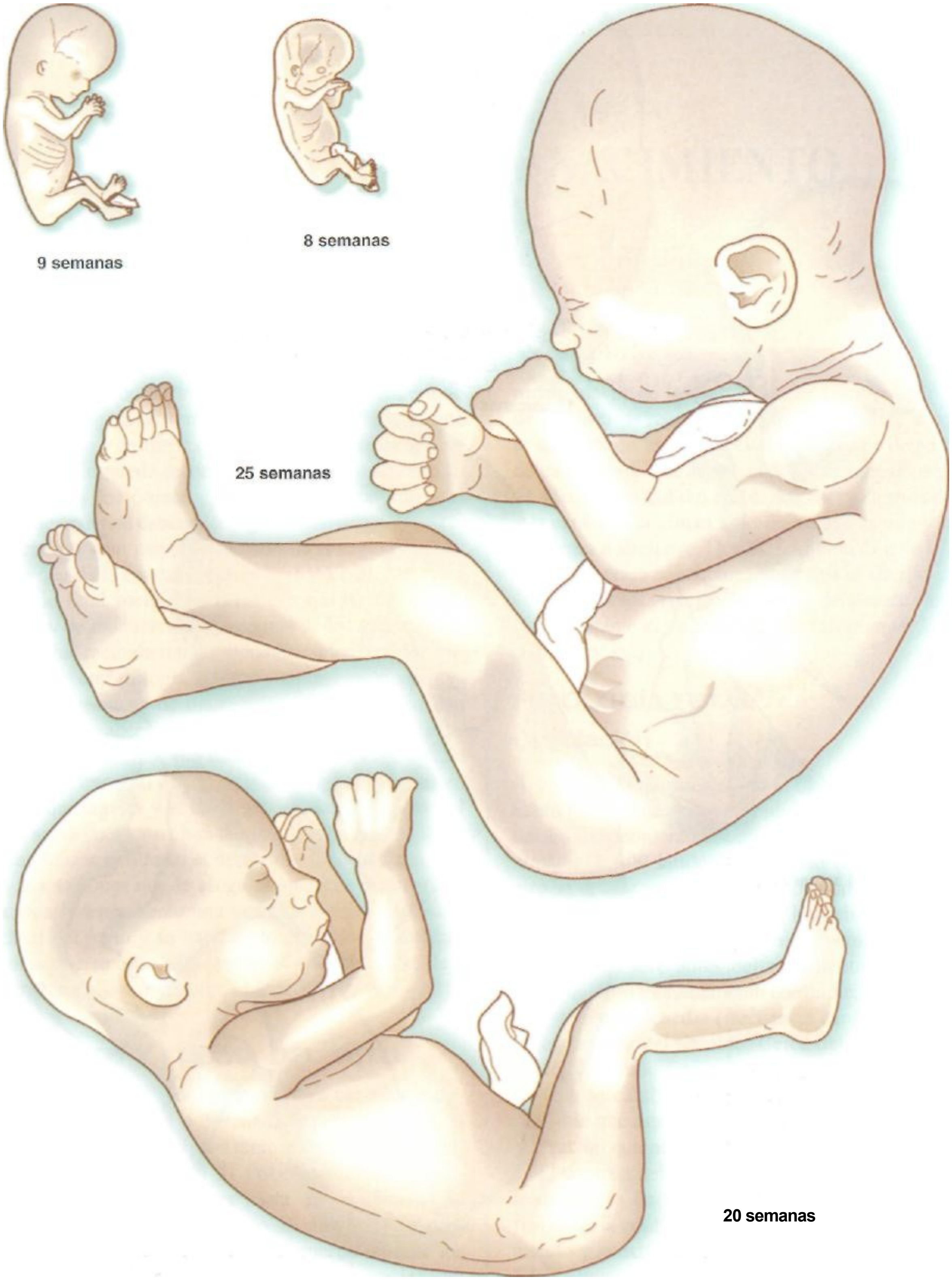

9 semanas
8 semanas
25 semanas
20 semanas

Figura 17-1 *Continuación.*

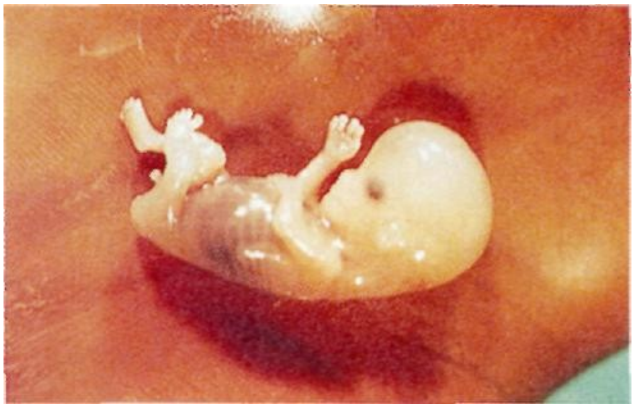


Figura 17-2 Feto humano de aproximadamente 9 semanas de edad, con una longitud coronilla-rabadilla de 37 mm (vertex-coccis V-C) (cortesía de A. Burdi, Ann Arbor, Michigan).

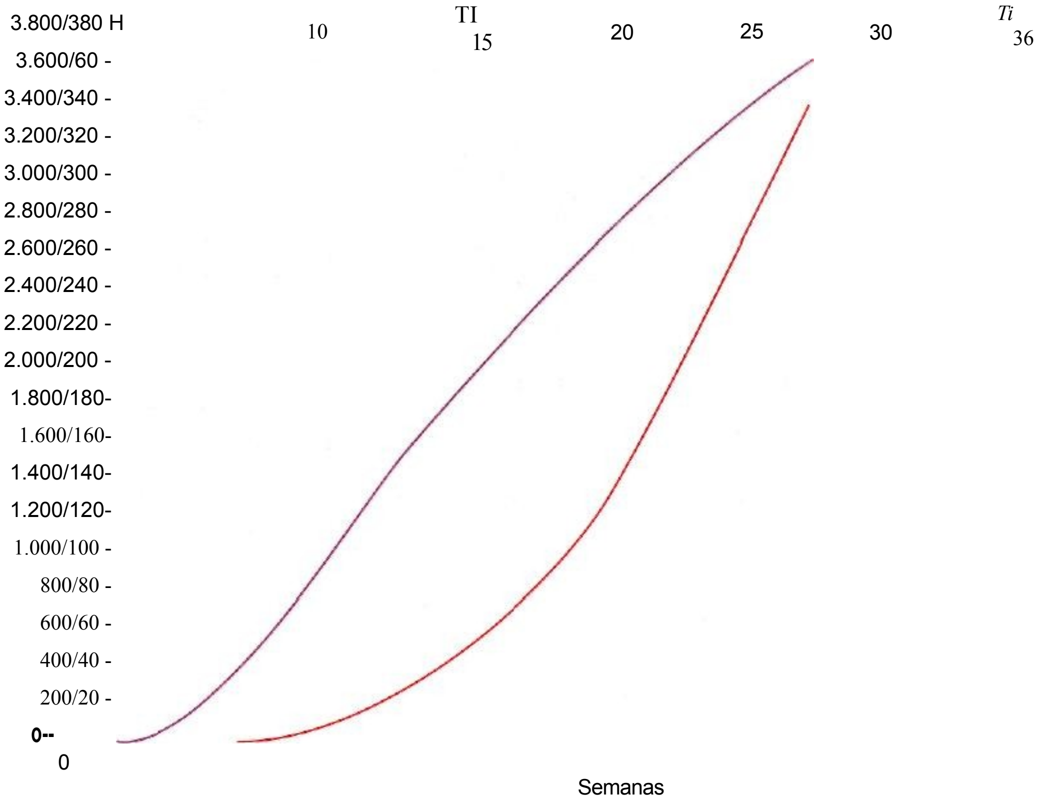


Figura 17-3 Aumento de la longitud coronilla-rabadilla *{verde)* y el peso *{naranja)* del feto humano (información tomada de Patten BM: *Human embryology,* Nueva York, 1968, McGraw-Hill).

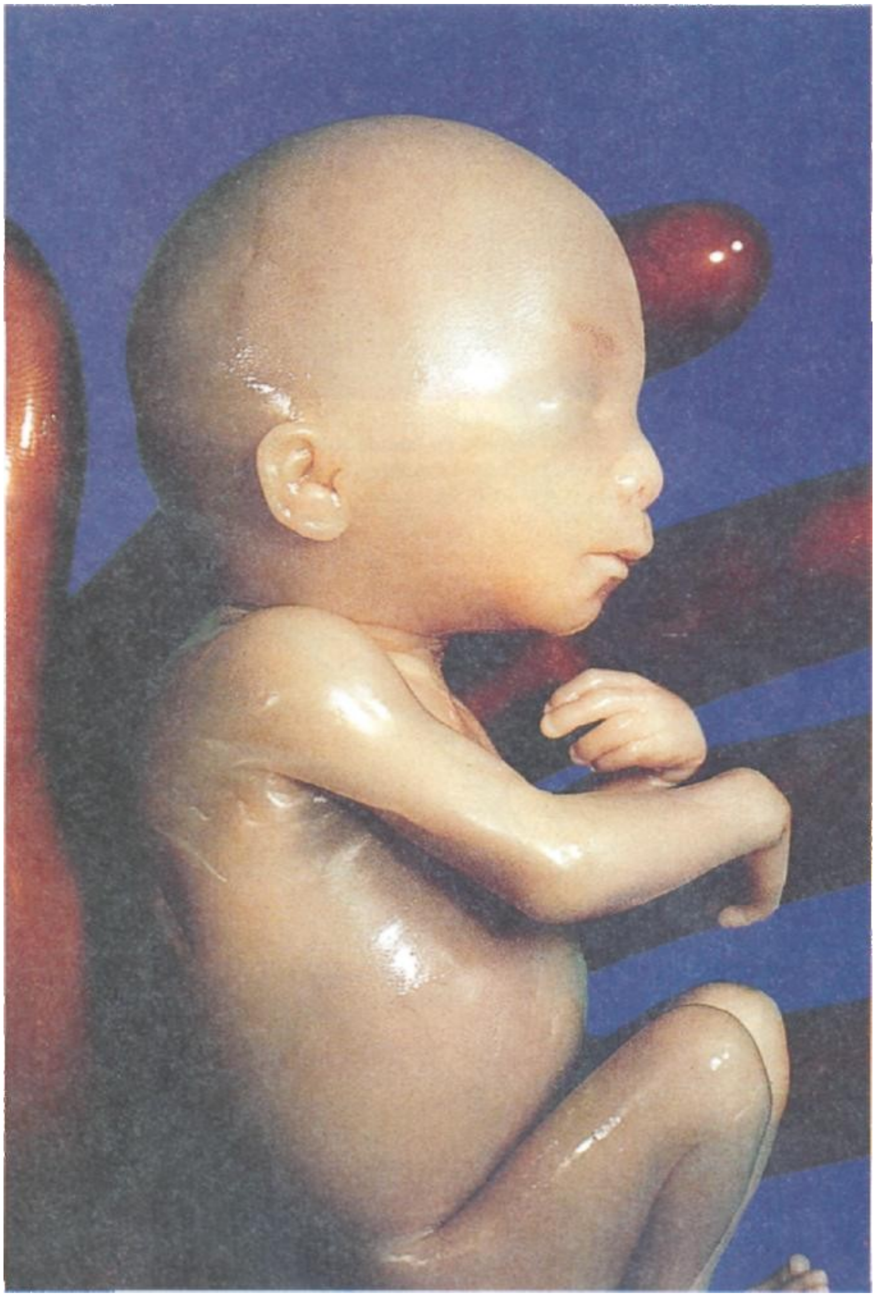


Figura 17-4 Feto humano de 3 1/2 meses de edad (longitud coronilla-rabadilla: [C-R] 130 mm). EH 902 de la Patten Embryological Collection en la Universidad de Michigan (cortesía de A. Burdi, Ann Arbor, Michigan).

jas debido al menor requerimiento de oxígeno y a que se necesita menos trifosfato de adenosina para desarrollar la misma cantidad de fuerza que la isoforma de la alfamiosina en el corazón adulto.

El volumen de eyección (la cantidad de sangre que expulsa el corazón en una sístole) del feto joven (de 18 a 19 semanas de gestación) es muy pequeño (menos de 1 mL), pero aumenta con rapidez a medida que el feto crece. En el feto humano a término el gasto ventricular es de aproximadamente 450 mL/kg/min. El ventrículo derecho del corazón humano tiene un volumen de eyección algo más grande que el izquierdo; esta diferencia se correlaciona con un diámetro un 8% mayor de la arteria pulmonar que de la aorta.

Los estudios cuantitativos han demostrado una buena correlación entre el flujo sanguíneo y las necesidades funcionales de varias regiones del embrión. Cerca del 40% del

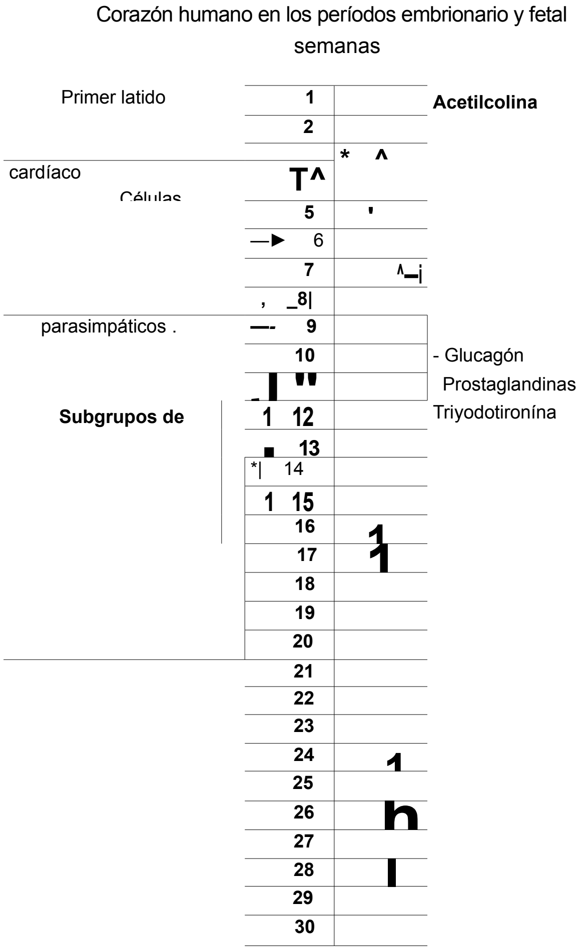

Corazón humano en los períodos embrionario y fetal
semanas
Primer latido
cardíaco
Células
parasimpáticos .
Subgrupos de
Acetilcolina
- Glucagón
Prostaglandinas
Triyodotironína
1
2
5
6
7
8
9
10
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

Figura 17-5 Secuencia de eventos en la inervación autónoma del corazón (basado en Papp JG: *Basic Res Cardiol* 83:2-9, 1í

gasto cardíaco combinado va a la cabeza y a la parte superior del cuerpo, de modo que suple las necesidades relativamente grandes del cerebro en desarrollo. Otro 30% del gasto cardíaco combinado va a la placenta a través de las arterias umbilicales para su renovación. En la figura 17-6 pueden apreciarse las cantidades relativas de sangre que entran y salen del corazón por varios canales vasculares (el patrón cuantitativo general del flujo sanguíneo en el feto humano se presenta en el capítulo 16).

La dirección diferencial de la corriente sanguínea en el interior del corazón da como resultado concentraciones de oxígeno diferentes en las cámaras del corazón fetal. Por ejemplo, la sangre del ventrículo izquierdo está de 15 a 20% más saturada de oxígeno que la del derecho (figura 16-23). Esto y el alto volumen de sangre que irriga la cabeza a través de las ramas de la aorta ascendente aseguran que el corazón y el cerebro en desarrollo reciban un abastecimiento adecuado de oxígeno.

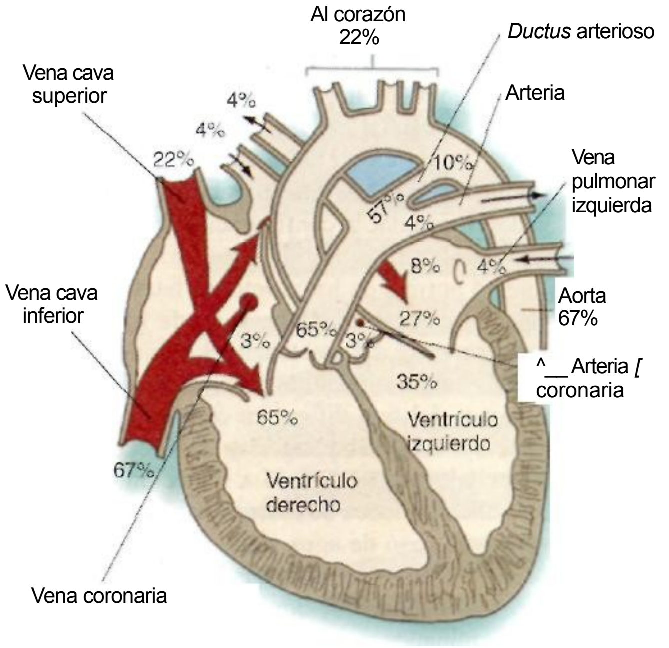

Al corazón
22%
Ductus arterioso
Vena cava
superior
Arteria
Vena
pulmonar
izquierda
Vena cava
inferior
Aorta
67%
Arteria
coronaria
Ventrículo
izquierdo
Ventrículo
derecho
Vena coronaria
4%
4%
22%
10%
57%
4%
8%
4%
65%
27%
3%
3%
35%
65%
67%

Figura 17-6 Porcentajes de la sangre que entra y sale del corazón fetal por los diferentes conductos (tomado de Teitel DF. En Polin R, Rox W, eds.: *Fetal and neonatal physiology,* vol. 1, Filadelfia, 1992, WB Saunders, págs. 609-619).

Un factor clave en el mantenimiento del patrón fetal de la circulación es la permeabilidad del *ductus* arterioso y del conducto venoso. La permeabilidad de éste último se mantiene gracias a la acción de las prostaglandinas E_2 e I_2, en tanto que sólo la E_2 participa en la permeabilidad del *ductus* arterioso.

Las células miocárdicas de la aurícula en desarrollo producen y almacenan progresivamente granulos que contienen el **péptido natriurético auricular,** una hormona que tiene marcadas propiedades vasodilatadoras, natriuréticas y diuréticas. Esta hormona se libera cuando se distienden las paredes auriculares, por lo general un signo de aumento del volumen sanguíneo. Se ha detectado esta hormona en los cardiomiocitos auriculares ya desde las ocho o nueve semanas de gestación. Después de la transfusiones intrauterinas de sangre realizadas hacia la mitad del embarazo o después, los niveles sanguíneos del péptido natriurético auricular se elevan de forma importante en respuesta al aumento del volumen sanguíneo.

Pulmones y sistema respiratorio fetales

Los pulmones se desarrollan tardíamente en el embrión y no participan en el intercambio gaseoso durante la vida fetal. Sin embargo, deben estar preparados para asumir toda la carga del intercambio gaseoso tan pronto como se corta el cordón umbilical.

Los pulmones fetales están llenos de líquido, y la circulación sanguínea que a ellos llega es muy reducida. Para poder realizar una respiración normal en el período posnatal, los pulmones tienen que crecer hasta un tamaño apropiado y realizar movimientos respiratorios continuos, en tanto que los **alvéolos** deben adoptar la configuración apropiada para el intercambio gaseoso.

El crecimiento normal de los pulmones fetales depende de que contengan una cantidad adecuada de líquido. Durante el último trimestre del embarazo, el líquido constituye del 90 al 95% del peso total del pulmón. El líquido que llena los pulmones del feto difiere en composición del líquido amniótico y se ha demostrado que es secretado por las células epiteliales pulmonares. La secreción comienza con una clara salida de iones de cloruro hacia la luz de las vías pulmonares. El paso de agua sigue entonces al de los iones de cloruro. Diversos estudios han demostrado una relación entre el volumen total de líquido presente en los pulmones y los movimientos respiratorios fetales, en la cual la dilatación y la constricción de la laringe sirven como un mecanismo de válvula. Los estudios *in vitro* han mostrado que la proliferación de las células epiteliales pulmonares es estimulada por el estiramiento mecánico. *In vivo,* la presión interna del líquido pulmonar sirve como agente para el estiramiento. Un reducido volumen de líquido se asocia con **hipoplasia pulmonar.**

El análisis ecográfico ha demostrado que desde las once semanas el feto comienza a hacer movimientos respiratorios. Estos movimientos son periódicos y discontinuos y adoptan dos formas. Un tipo es rápido e irregular, con frecuencia y amplitud variables; el otro está representado por movimientos aislados y lentos, casi como boqueadas. El primer tipo es con mucho el más prominente y se asocia con situaciones de sueño con movimientos oculares rápidos (MOR). Los períodos de respiración rápida (que suelen prolongarse hasta diez minutos) alternan con períodos de **apnea** (ausencia de respiración).

Todavía queda mucho por averiguar sobre el control de la respiración fetal, pero se sabe que los movimientos respiratorios responden a factores maternos, muchos de los cuales aún no se han identificado. La cantidad de respiración (minutos de respiración por hora) es máxima por la noche y mínima en la mañana temprano. La frecuencia respiratoria fetal aumenta después de que la madre ha comido; este hecho está relacionado con la concentración de glucosa en la sangre materna. El tabaquismo materno causa una rápida disminución de la frecuencia respiratoria fetal durante casi una hora.

Los movimientos respiratorios fetales son esenciales para la supervivencia posnatal. Una función evidente de la respiración fetal es el acondicionamiento de los músculos respiratorios para que puedan llevar a cabo las contracciones posnatales regulares. Otra función importante es la estimulación del crecimiento de los pulmones embrionarios; si se suprimen los movimientos respiratorios en los fetos de carnero, el crecimiento pulmonar se retrasa.

Una adaptación importante del desarrollo del sistema respiratorio fetal es el crecimiento de la vía aérea superior. Aunque un recién nacido pesa casi el 4% que un adulto, el diámetro de su tráquea es de un tercio del de la tráquea adulta. Otros componentes de la vía aérea guardan proporciones similares. Si la tráquea fuese más estrecha, habría tanta resistencia física al paso del aire que el movimiento de éste sería casi imposible. Aun con estas adaptaciones, la resistencia de la vía aérea neonatal es de cinco a seis veces más grande que la del adulto.

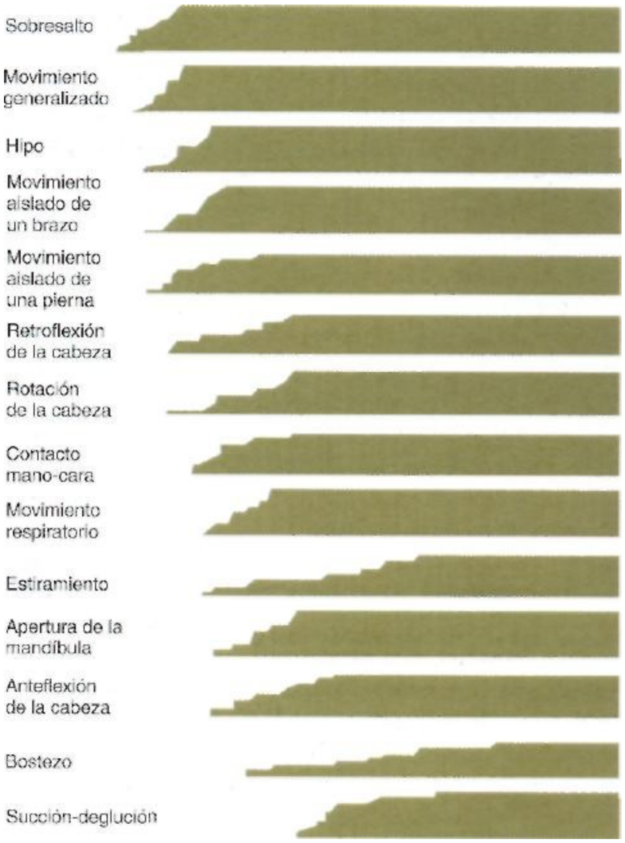
Un aspecto funcional importante del desarrollo del pulmón fetal es la secreción del **surfactante pulmonar** por parte de los neumocitos de tipo II diferenciados a partir de las 24 semanas de gestación aproximadamente. El surfactante es una mezcla de fosfolípidos (casi dos tercios corresponden a fosfatidilcolina) y proteínas que tapiza la superficie interna de los alvéolos y disminuye la tensión superficial. Esto reduce la fuerza inspiratoria que se requiere para inflar los alvéolos e impide el colapso de los mismos durante la espiración.

Pese al inicio relativamente precoz de la síntesis del surfactante, sólo se producen grandes cantidades cuando faltan pocas semanas para el parto. La producción del surfactante por las células alveolares tipo II es mayor en este momento que en cualquier otro período en la vida del individuo, adaptación que constituye una preparación importante para la primera respiración neonatal. Varias hormonas y factores de crecimiento tienen que ver con la síntesis del surfactante, y los efectos de las hormonas tiroideas y los glucocorticoides son especialmente importantes.

Con frecuencia los bebés pretérmino están afectados por el **síndrome de dificultad respiratoria,** el cual se manifiesta por la aparición de respiraciones rápidas y laboriosas poco después del nacimiento. Esta afección se relaciona con la deficiencia de surfactante pulmonar y puede aliviarse mediante la administración de glucocorticoides, que estimulan la producción del surfactante por el epitelio alveolar.

Movimientos y sensaciones fetales

El examen ecográfico ha revolucionado el análisis de los movimientos y el comportamiento del feto ya que es posible examinarlo sin molestarlo (excepto por un aumento en la actividad vascular inducido por el ultrasonido) durante períodos prolongados. Los primeros estudios que se hicieron sobre los movimientos fetales tenían que ver principalmente con el desarrollo de las respuestas reflejas, y casi toda la información se obtenía del análisis de los fetos recién abortados (capítulo 10). Si bien de esta forma se obtuvo información valiosa sobre la maduración de los arcos reflejos, muchos de los movimientos que se obtenían no eran los que el feto suele hacer *in útero.*



Cuadro 17-1 Principales tipos de movimientos fetales

Anteflexión de la cabeza: normalmente es una inclinación lenta de la cabeza hacia delante
Movimientos respiratorios fetales: movimientos paradójicos en los cuales el tórax se desplaza hacia dentro (se deprime) y el abdomen hacia fuera (se abomba) con cada contracción del diafragma
Movimientos generales: movimientos amplios y lentos en los cuales participa todo el cuerpo y que duran desde varios segundos a un minuto
Contacto mano-cara: contacto que se presenta siempre que la mano en movimiento toca la cara o la boca
Hipo: contracciones fásicas repetitivas del diafragma (un episodio puede durar varios minutos)
Movimientos aislados del brazo o la pierna: movimientos de las extremidades que se realizan sin movimiento del tronco
Rotación lateral de la cabeza: movimiento que implica un giro aislado de la cabeza de lado a lado
Apertura de la boca: movimiento aislado que puede acompañarse de protrusión de la lengua
Retroflexión de la cabeza: inclinación lenta o brusca de la cabeza hacia atrás
Movimientos de sobresalto: movimientos rápidos (1 segundo) y generalizados que siempre comienzan en las extremidades y pueden extenderse al tronco y al cuello
Estiramiento: movimiento complejo que comprende hiperexten-sión de la columna, retroflexión de la cabeza y elevación de los brazos
Succión: episodios de movimientos rítmicos de la mandbula que en ocasiones van seguidos de deglución (con este movimiento el feto puede estar bebiendo líquido amniótico)
Bostezo: movimiento en el cual la boca se abre lentamente y se cierra rápido después de unos pocos segundos

Basado en estudios realizados por Prechtl HFR. En Hill A, Volpe J. eds., *Fetal neurology,* Nueva York, 1989, Raven, págs. 1-16.

El embrión si no es estimulado no muestra ningún indicio de movimientos antes de las 71/2 semanas. El primer movimiento espontáneo consiste en la flexión y la extensión lentas de la columna vertebral, que se acompañan de un desplazamiento pasivo de las extremidades. En poco tiempo aparece un gran repertorio de movimientos fetales. Después de estudiarlos, varios investigadores han sugerido una clasificación de los movimientos fetales (cuadro 17-1); los primeros van seguidos a los pocos días por movimientos generales de sobresalto. Poco después se añaden movimientos aislados de las extremidades (figura 17-7) y más tarde aparecen los movimientos asociados con la cabeza y la mandíbula (figura 17-7).

La monitorización ccográfica durante períodos prolongados revela patrones que implican muchos tipos de movimientos (figura 17-8). Alguno de ellos predominan en diferentes semanas del embarazo, en tanto que en otras disminuyen o apenas están comenzando a aparecer. El análisis de fetos anencefálicos ha demostrado que aunque realizan muchos movimientos, su regulación es deficiente: su comienzo es abrupto, se mantienen con la misma fuerza, y luego se detienen de forma súbita. Estos patrones anómalos de

8 10 12 14 16 18
20

Semanas

Figura 17-7 Tiempo de aparición de los patrones específicos de los movimientos motores fetales. Cada esquina del borde dentado a la izquierda de la banda ancha representa un feto (tomado de Prechtl HFR. En Hill A, Volpe J. eds.: *Fetal neurology,* Nueva York, 1989, Raven, págs. 1-16).

movimientos se consideran como consecuencia de una fuerte modulación supraespinal del movimiento en el feto.

Las actividades de los fetos humanos, según se ven reflejadas en la respiración o el nivel general de actividad, muestran diferentes ritmos diurnos que comienzan desde las 20 a 22 semanas de gestación. Existe una correlación inversa entre los niveles plasmáticos maternos de glucocorticoidcs y la actividad fetal; ésta es máxima al comienzo de la noche, cuando los niveles sanguíneos maternos de glucocorticoides están en su nivel más bajo, y es mínima en las primeras horas de la mañana, cuando las concentraciones de las hormonas maternas están en su máximo. Los estudios realizados en mujeres que han recibido dosis adicionales de glucocorticoides o de inhibidores de ellos han demostrado un aumento de la actividad fetal cuando los niveles maternos de corticoides están bajos. Por lo general, cuando la actividad

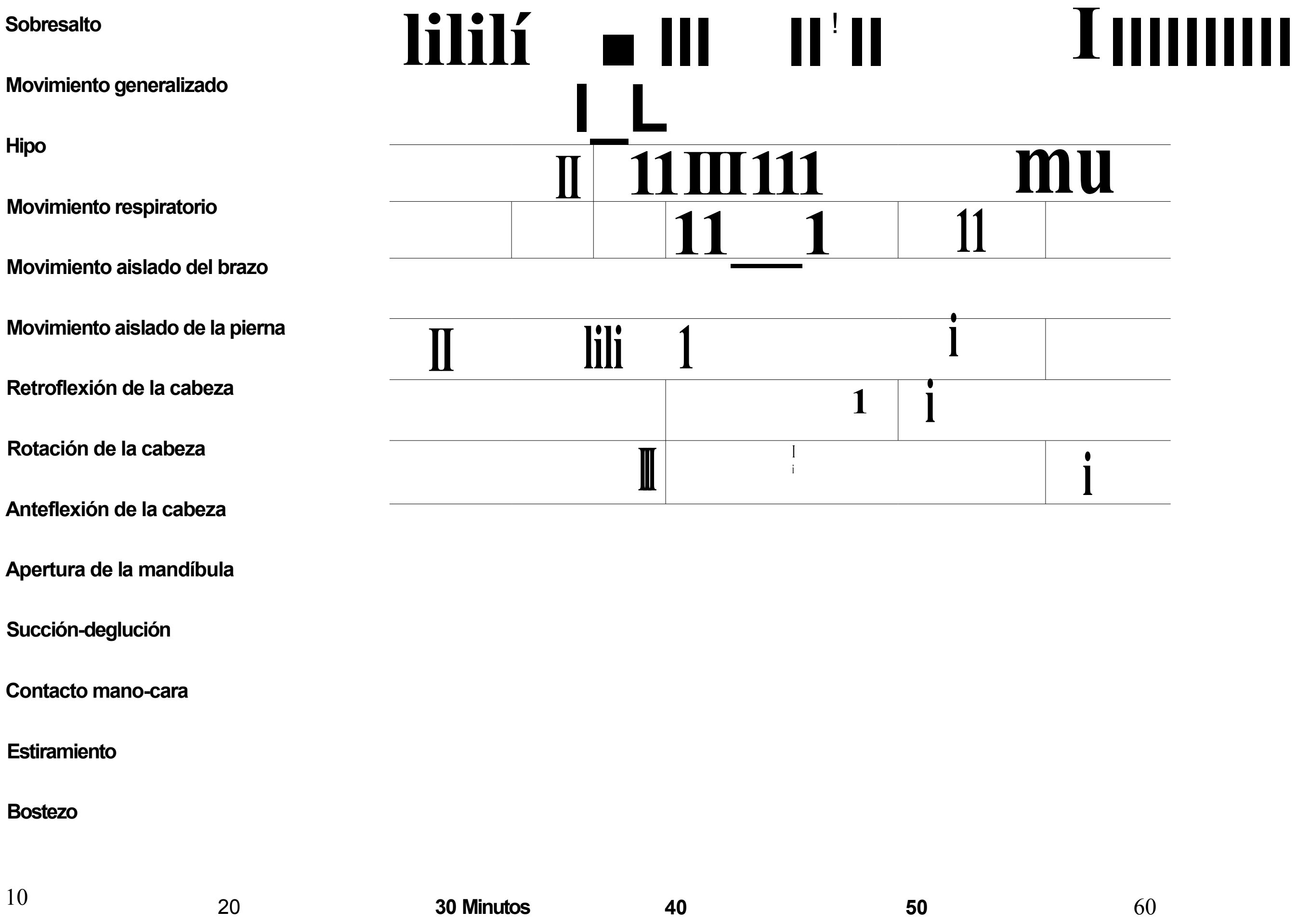


Figura 17-8 Actograma que registra los tipos de movimientos en un feto de **14 semanas de edad** durante 60 minutos (modificado **de** Prechtl HFR: *Fetal neurology,* Nueva York, 1989, Raven).

general del feto es baja éste se encuentra en estado de sueño MOR, pero es necesario aclarar más las definiciones de los estados de sueño y vigilia.

Durante el período fetal también comienzan a funcionar varios sistemas sensoriales (las respuestas reflejas a la estimulación táctil se examinan en el capítulo 10). Cerca del término los fetos responden a estímulos de 2.000 Hz cuando se hallan en estado de vigilia, pero no responden cuando están dormidos. Los estímulos vibroacústicos fuertes aplicados al abdomen de la madre producen una respuesta fetal que comprende parpadeo, reacción de sobresalto, y aumento de la frecuencia cardíaca. Aunque el feto permanece en la oscuridad, por lo general se puede provocar el **reflejo pupilar a la luz** hacia las 30 semanas.

Tracto digestivo fetal

El tracto digestivo fetal no funciona en el sentido estricto de la palabra ya que el feto se nutre de la sangre materna a través de la placenta. No obstante, el sistema digestivo tiene que estar preparado para asumir toda la responsabilidad de la ingestión de nutrientes después del nacimiento. Una vez que el tubo y las glándulas digestivos básicos se han formado en el embrión temprano, el resto del período intrauterino se dedica a la diferenciación celular de los epitelios del tracto y a la preparación de las numerosas células implicadas en las diversas funciones específicas del proceso digestivo. Por debajo del epitelio las paredes del tubo digestivo deben prepararse para propulsar los alimentos y los líquidos ingeridos.

El análisis del desarrollo del tracto digestivo fetal se ha concentrado en las adaptaciones bioquímicas del epitelio de las diversas regiones para la función digestiva y el desarrollo de la motilidad del tubo digestivo.

El desarrollo y la diferenciación de los epitelios o de las características regionales específicas del revestimiento intestinal por lo general siguen gradientes a lo largo del segmento del intestino implicado en particular. Tanto en el esófago como en el estómago la diferenciación del epitelio de la mucosa está bastante avanzada aproximadamente desde los cuatro meses. Aunque las **células parietales** (productoras de ácido clorhídrico) y las **células principales** (productoras de pepsinógeno) se observan por primera vez a las once y a las doce semanas, respectivamente, hay pocas pruebas de su actividad secretora durante la vida fetal. En realidad, el contenido gástrico tiene un pH casi neutro hasta después del nacimiento, pero entonces su producción aumenta considerablemente en cuestión de horas.

En el intestino delgado las vellosidades comienzan a formarse en el duodeno superior hacia el final del segundo mes, y las criptas aparecen una o dos semanas después. El desarrollo de las vellosidades y las criptas se extiende a lo largo del intestino en un gradiente espaciotemporal.

Hacia las 16 **semanas,** aproximadamente, se han formado las vellosidades a todo lo largo del intestino y hacia las 19 aparecen las criptas en el íleon terminal. Las vellosidades se forman también en el colon durante el tercer y el cuarto meses, pero después se retraen y desaparecen hacia el séptimo o el octavo meses.

Los tipos celulares epiteliales individuales -incluidas las **glándulas de Brunner,** que protegen al revestimiento duodena) del ácido gástrico- aparecen en el intestino delgado al comienzo del segundo trimestre. Si bien la presencia de la mayoría de las enzimas o proenzimas características del revestimiento intestinal puede demostrarse por histoquímica hacia la mitad del período fetal, sus cantidades suelen ser muy pequeñas. También puede demostrarse la actividad de varias de las enzimas producidas por el páncreas exocrino entre las 16 y las 22 semanas de la gestación. El **meconio,** una mezcla verdosa de células intestinales descamadas, lanugo deglutido y varias secreciones, comienza a llenar el íleon terminal y el colon hacia el final del cuarto mes (figura 17-9).

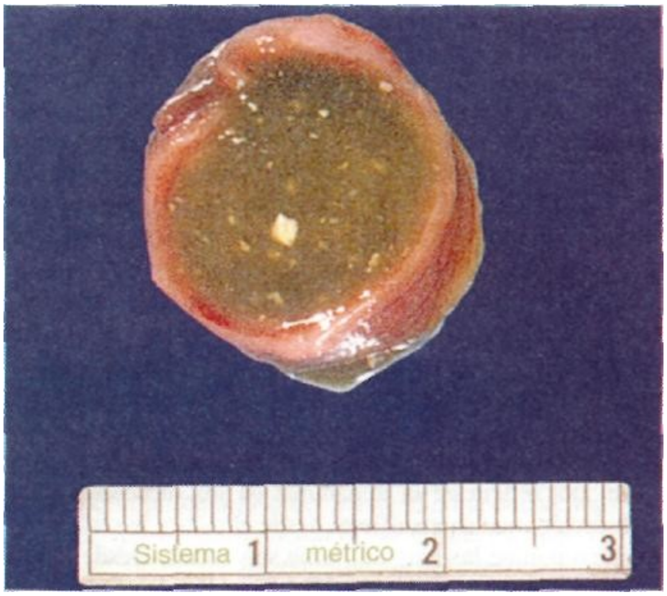


Figura 17-9 íleo meconial (acumulación de meconio fetal [el material verdoso]) en el intestino delgado del feto (fotografía 2536 de la Arey-DaPeña Pediatric Pathology Photographic Collection, Human Development Anatomy Center, National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC).

La diferenciación del complejo neuromuscular del tracto digestivo también sigue un gradiente, según el cual la capa circular de músculo liso del esófago se forma a las seis semanas. Los **plexos mientéricos** (neuronas parasimpáticas) se forman una vez que está presente la capa circular interna de músculo liso pero antes de que se desarrolle la capa muscular longitudinal externa, que lo hace un par de semanas más tarde en cualquier región. La formación de los plexos mientéricos a todo lo largo del tracto digestivo comienza en el esófago a las seis semanas y está completa a las doce semanas. La primera actividad rítmica espontánea en el intestino delgado se observa durante la séptima semana, casi al mismo tiempo que la formación de la capa muscular circular interna. No obstante, los movimientos peristálticos reconocibles comienzan en el cuarto mes. Los fetos de más de 34 semanas pueden expulsar meconio *in útero.*

Otra preparación intraútero es el desarrollo del reflejo de succión y deglución para preparar la futura alimentación. La deglución se detecta por primera vez a las once semanas y desde entonces su frecuencia aumenta de forma gradual. La función de la deglución en el feto no se conoce, pero hacia el término los fetos degluten de 200 a 750 mL de líquido amniótico por día. El líquido deglutido puede contener factores de crecimiento que facilitan la diferenciación de las células epiteliales del tracto digestivo. Hasta cierto punto, el gusto parece regular la deglución del feto. Se cree que las papilas gustativas están maduras a las doce semanas, y la cantidad de deglución aumenta sí se introduce sacarina en el líquido amniótico. Por el contrario, la deglución se reduce si se introducen sustancias químicas de sabor desagradable.

Los movimientos de succión aparecen más tarde en el desarrollo fetal, a partir de las 32 semanas. Desde entonces hasta las 36 semanas el feto muestra descargas del mecanismo de succión, pero éstas no se asocian con movimientos efectivos de deglución. La succión ineficaz es la principal razón por la cual hay que alimentar a los bebés muy prematuros de esta edad por medio de una sonda nasogástrica. La capacidad de succión efectiva aparece después de las 36 semanas.

Función renal fetal

Aunque la placenta realiza casi todas las funciones excretoras que caracterizan al riñon durante la vida prenatal, los riñones en desarrollo también producen orina. Ya desde la quinta semana de gestación los ríñones mesonéfricos producen pequeñas cantidades de orina muy diluida, pero el mesonefros se degenera al final del tercer mes, una vez que se han formado los ríñones metanéfricos. Los túbulos de los riñones metanéfricos comienzan a funcionar entre las semanas 9 y 12, y las funciones de reabsorción en las que participa el asa de Henle se presentan hacia la semana 14, aunque continúan formándose nuevos nefrones hasta el nacimiento. Durante casi todo el embarazo la orina producida por el riñon fetal es hipotónica con respecto al plasma. Esto es un fiel reflejo de la inmadurez de los mecanismos de reabsorción, que se manifiesta desde el punto de vista morfológico porque las asas de Henle son cortas. Desde el comienzo de la semana 11, a medida que el lóbulo posterior de la hipófisis empieza a producir hormona antidiurética se establece otro mecanismo para la concentración de la orina.

La función renal intrauterina no es necesaria para la vida fetal porque los embriones con agenesia renal bilateral sobreviven *in útero.* No obstante, la agenesia renal bilateral suele asociarse con oligohidramnios (capítulo 6), y esto indica que el balance general del líquido amniótico requiere un cierto desarrollo de la función renal fetal.

Función endocrina en el feto

El desarrollo de la función endocrina prenatal se produce en varias fases. La mayoría de las glándulas endocrinas periféricas (por ejemplo, la tiroides, los islotes pancreáticos, las suprarrenales, las gónadas) se forman al comienzo del segundo mes como resultado de interacciones epitelio-mesénquima. Conforme estas glándulas se diferencian al final del segundo mes o al comienzo del tercero, desarrollan la capacidad intrínseca de sintetizar sus productos hormonales específicos. En la mayor parte de los casos la cantidad de hormonas segregadas al principio es muy pequeña, y por lo general su aumento depende de que la glándula sea estimulada por una hormona de orden superior producida por otra glándula.

La adenohipófisis se desarrolla de la misma forma que muchas otras glándulas endocrinas. Sus productos hormonales por lo general estimulan a otras glándulas endocrinas más periféricas como la tiroides, las suprarrenales, y las gónadas para que produzcan o liberen sus hormonas específicas. Puede demostrarse la presencia de las hormonas hipofisiarias por medios inmunocitoquímicos en el interior de células epiteliales hipofisiarias individuales ya desde la octava semana (hormona adrenocorticotrópica) o las diez semanas (hormonas luteinizante y folículo-estimulante). Sin embargo, la mayoría de las hormonas hipofisiarias sólo se hallan en la sangre en cantidades detectables un par de meses después de que sea posible demostrar su existencia en las células que las producen. Una excepción la constituye la hormona del crecimiento, que ya puede detectarse en el plasma desde las diez semanas.

Mientras que la adenohipófisis está desarrollando su capacidad intrínseca de síntesis hormonal, el hipotálamo también se está desarrollando y diferenciando su capacidad de producir los diversos factores liberadores e inhibidores que modulan la función de la hipófisis. Independientemente de su función propia, la influencia que ejerce el hipotálamo sobre la hipófisis embrionaria es limitada hasta cerca de la semana 12, cuando comienzan a establecerse los vínculos neurovasculares entre las dos estructuras.

En cada nivel en la jerarquía del control hormonal un nivel generalmente bajo en la producción de una hormona puede ser estimulado por la acción de las hormonas producidas en la glándula de orden superior con ella relacionada. Así, la cantidad de hormona tiroidea que se libera aumenta de forma considerable cuando la hormona tiroestimulante -producida en la adenohipófisis- actúa sobre el tiroides. La liberación de esta hormona por la hipófisis está regulada por la hormona liberadora de tirotropina, que se produce en el hipotálamo. Cualquiera que sea la naturaleza de la estimulación de la tiroides que tenga lugar a contracorriente, las for-

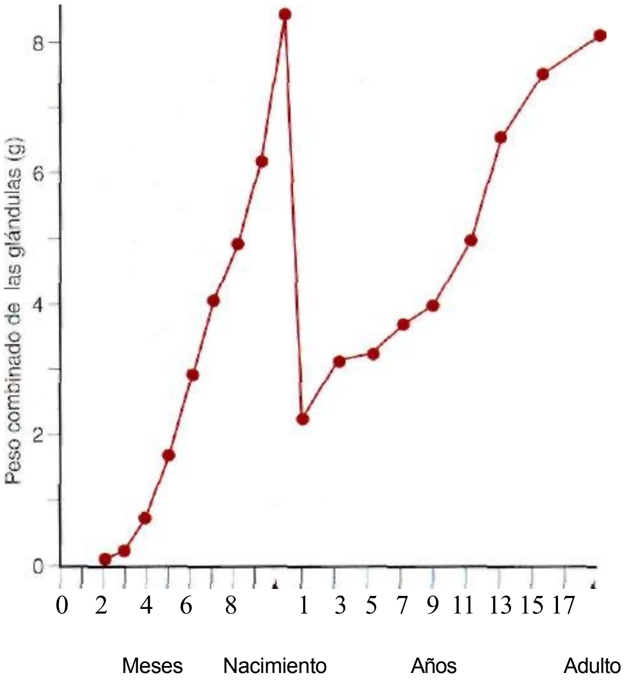


Figura 17-10 Gráfica de los pesos de las glándulas suprarrenales humanas durante el desarrollo pre y posnatal. Después del nacimiento, el peso de la glándula sufre una drástica reducción con la reorganización de la corteza de la glándula (basado en información de Neville AM, O'Haré MJ: *The human adrenal cortex,* Berlín, 1982, Springer-Verlag).

mas de la hormona tiroidea liberada por el tiroides fetal joven son en su mayor parte inactivas biológicamente debido a modificaciones enzimáticas o a la sulfatación. Los estudios realizados en fetos anencefálicos han demostrado que la hipófisis anterior puede producir y liberar casi todas sus hormonas en ausencia de influencia hipotalámica, pero las concentraciones plasmáticas de algunas de ellas están disminuidas.

De todas las glándulas endocrinas fetales la suprarrenal sigue siendo la más enigmática. Hacia las seis u ocho semanas del desarrollo, la corteza interna se agranda mucho para formar una zona fetal diferenciada, que más tarde representa el 80% de la glándula. Hacia el final del embarazo, cada glándula suprarrenal pesa alrededor de 4 g, la misma masa que las glándulas adultas (figura 17-10). La corteza suprarrenal fetal produce de 100 a 200 mg de csteroides por día, una cantidad varias veces más alta que la que liberan las suprarrenales adultas. Los principales productos hormonales de la suprarrenal fetal son los A^5-3(3-hidroxiesteroides como la dehidroepiandrosterona, que son inactivos en sí mismos pero que se convierten en esteroides biológicamente activos (por ejemplo, estrógenos, sobre todo estrona) en la placenta y el hígado. La corteza suprarrenal fetal depende de la presencia de hormona adrenocorticotrópica hipofisiaria; en su ausencia la corteza es pequeña. Por el contrario, si se administra ACTH exógena, la corteza suprarrenal fetal persiste después del nacimiento.

Pese al gran desarrollo de la corteza suprarrenal fetal, aún se desconocen sus funciones durante el embarazo. Las hormonas de la suprarrenal fetal tienen influencia sobre la maduración de los pulmones (también se ha sugerido que la prolactina participa en esta actividad), el hígado y el epitelio del tracto digestivo. En las ovejas, los productos de la corteza suprarrenal preparan al feto para la vida posnatal independiente e influyen sobre el comienzo del trabajo de parto; sin embargo, esto es mucho menos evidente en los primates. Poco después del parto la corteza suprarrenal fetal involuciona con rapidez (figura 17-10). Al cabo de un mes del parto el peso de las glándulas se ha reducido en 50% y hacia el año cada glándula pesa sólo 1 g. Únicamente en la edad adulta las glándulas suprarrenales recuperan la masa que tenían en el feto a término.

La endocrinología fetal se ve complicada por la presencia de la placenta, que puede sintetizar y liberar muchas hormonas, convertir hormonas liberadas por otros órganos en sus formas activas, y potencialmente intercambiar otras hormonas con la circulación materna. Hacia las seis o siete semanas la producción de hormonas (como progesterona) por la placenta es suficiente para mantener el embarazo aunque se extirpen los ovarios.

Una de las primeras hormonas que se producen es la **gonadotropina coriónica, HCG** (capítulo 6). Una función tardía de la HCG es la estimulación de la esteroidogénesis en la placenta. La síntesis de la HCG por el sincitiotrofoblasto de la placenta es regulada por la producción de **hormona liberadora de gonadotropinas** por las células del citotrofoblasto. La síntesis de esta hormona en la placenta sustituye su producción normal por el hipotálamo y es probable que se trate de una adaptación que permita un control más prematuro y local de la HCG del que podría lograr el hipotálamo.

PARTO

El **parto,** el proceso de expulsión del feto, se presenta aproximadamente a las 38 semanas de la fertilización (figura 17-16). Este proceso consta de tres fases definidas: la primera, la **fase de dilatación,** comienza con la aparición de contracciones uterinas firmes y regulares y termina con la dilatación completa del cérvix. Aunque pueda parecer que las contracciones del músculo liso uterino son el proceso dominante de la primera fase del parto, el componente más importante es el borramiento y la dilatación del cérvix. Durante todo el embarazo la función del cérvix es retener al feto en el útero. Para que el proceso del parto tenga lugar, la consistencia del cérvix debe cambiar desde ser una estructura tubular firme hasta una blanda y distensible. Este cambio implica la reconfiguración y la posible eliminación de gran parte del colágeno cervical. Si bien aún no se han establecido muchos de los factores que subyacen en la reconfiguración del cérvix durante la primera fase del parto, existen considerables evidencias de una importante participación de la prostaglandina F$_2$-alfa en el proceso. Aunque hay grandes variaciones, la duración promedio de la primera fase del parto es de unas doce horas.

La segunda fase del parto **(expulsar)** comienza con la dilatación completa del cérvix y termina con la expulsión del bebé desde el canal del parto. Durante esta fase, que puede durar de 30 a 60 minutos de acuerdo con el número de partos anteriores de la madre, el bebé todavía depende de la circulación umbilical funcional para su supervivencia.

La tercera fase del parto **(alumbramiento)** representa el tiempo que pasa entre la expulsión del bebé y la de la placenta. Por lo general el cordón umbilical se corta a los pocos minutos del parto y el bebé debe entonces adaptarse con rapidez a una vida independiente. Durante los siguientes quince a 30 minutos las continuas contracciones del útero separan a la placenta de la decidua materna y la placenta intacta es expulsada. Después del alumbramiento, la profusa hemorragia de las arterias espirales uterinas se evita gracias a la continua contracción del miometrio. En la práctica clínica real la tercera fase suele abreviarse mediante la inyección intramuscular de oxitocina sintética y la manipulación externa del útero para reducir la pérdida de sangre.

Los mecanismos que subyacen a la iniciación y el progreso del parto en los seres humanos aún se desconocen casi en su totalidad, si bien se ha logrado un gran avance al descubrir los estímulos neceasarios de forma natural para el comienzo del trabajo de parto en algunos animales domésticos. En las ovejas el parto se inicia debido a un brusco aumento de la concentración de cortisol en la sangre fetal. Como re-

Continúa en la pc'ig 46!

CORRELACIÓN CLÍNICA 17-1

Estudio clínico y manipulación del feto

Las nuevas técnicas de imágenes y de diagnóstico han revolucionado el estudio del feto vivo. Es posible diagnosticar muchas malformaciones congénitas *in útero* con considerable exactitud. A partir de esta información los cirujanos pueden tratar algunas de ellas mediante cirugía fetal con una eficiencia mucho mayor que con las tradicionales técnicas quirúrgicas usadas en los bebés o en los preadolescentes.

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS FETALES Técnicas
de imagen

Debido a su seguridad, su coste y a la posibilidad de observar al feto en tiempo real, la ecografía es la técnica de imagen obstétrica de mayor uso en la actualidad (figuras 17-11 y 17-12). Es útil para el diagnóstico simple de anomalías estructurales y puede hacerse en tiempo real para guiar procedimientos invasivos fetales como la biopsia de la vellosidad coriónica y las transfusiones intrauterinas. Los principales usos de la eco-grafía se resumen en el cuadro 17-2.

Los exámenes de rayos X siguen usándose en ciertas circunstancias, pero debido a los daños potenciales causados por la radiación a las gónadas maternas y fetales, su empleo es menos frecuente que en años anteriores. El uso de los rayos X está relativamente limitado por su incapacidad de discriminar los detalles de los tejidos blandos, incluidos los com-

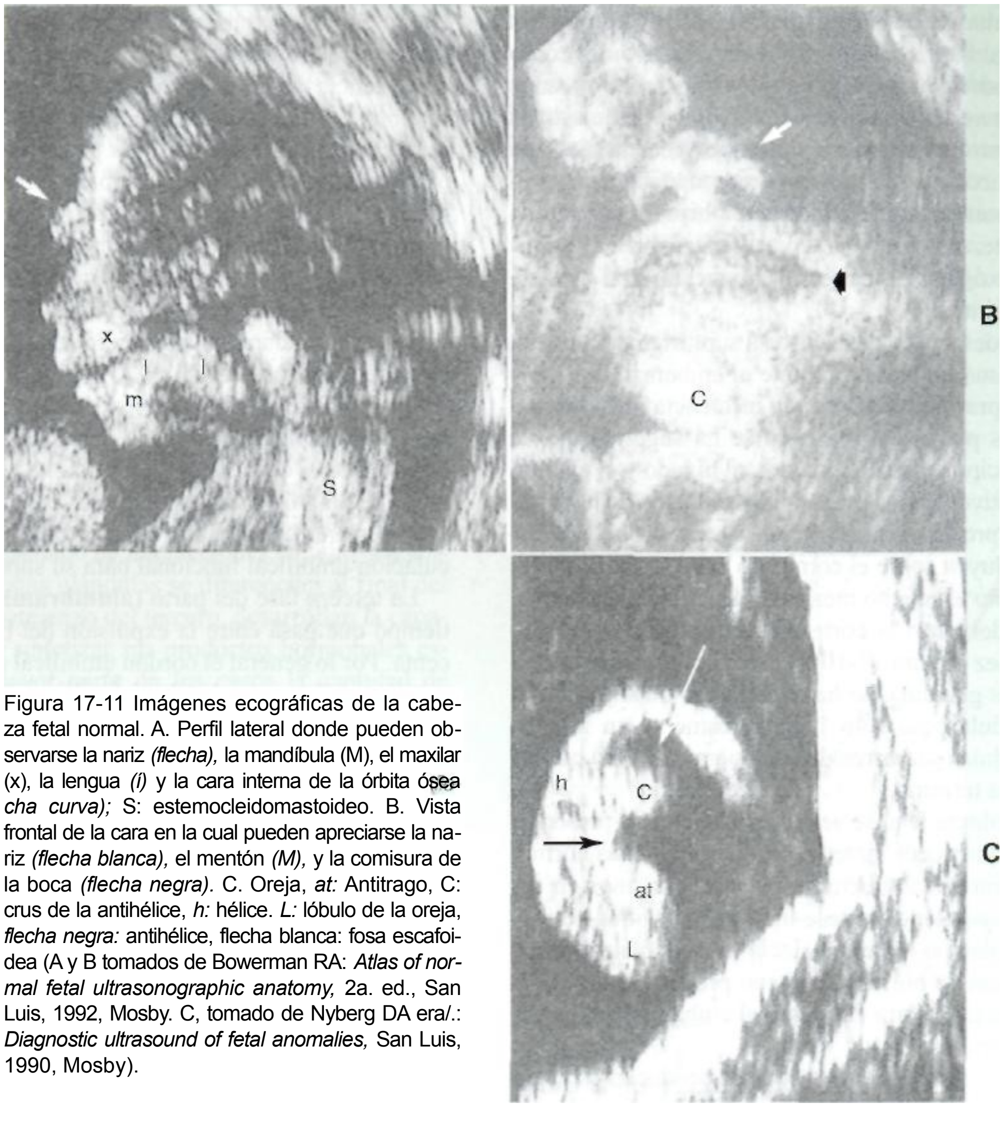


Figura 17-11 Imágenes ecográficas de la cabeza fetal normal. A. Perfil lateral donde pueden observarse la nariz *(flecha),* la mandíbula (M), el maxilar (x), la lengua *(l)* y la cara interna de la órbita ósea *cha curva);* S: estemocleidomastoideo. B. Vista frontal de la cara en la cual pueden apreciarse la nariz *(flecha blanca),* el mentón *(M),* y la comisura de la boca *(flecha negra).* C. Oreja, *at:* Antitrago, C: crus de la antihélice, *h:* hélice. *L:* lóbulo de la oreja, *flecha negra:* antihélice, flecha blanca: fosa escafoidea (A y B tomados de Bowerman RA: *Atlas of normal fetal ultrasonographic anatomy,* 2a. ed., San Luis, 1992, Mosby. C, tomado de Nyberg DA era/.: *Diagnostic ultrasound of fetal anomalies,* San Luis, 1990, Mosby).

CORRELACIÓN CLÍNICA 17-1

Estudio clínico y manipulación del feto *(continuación)*

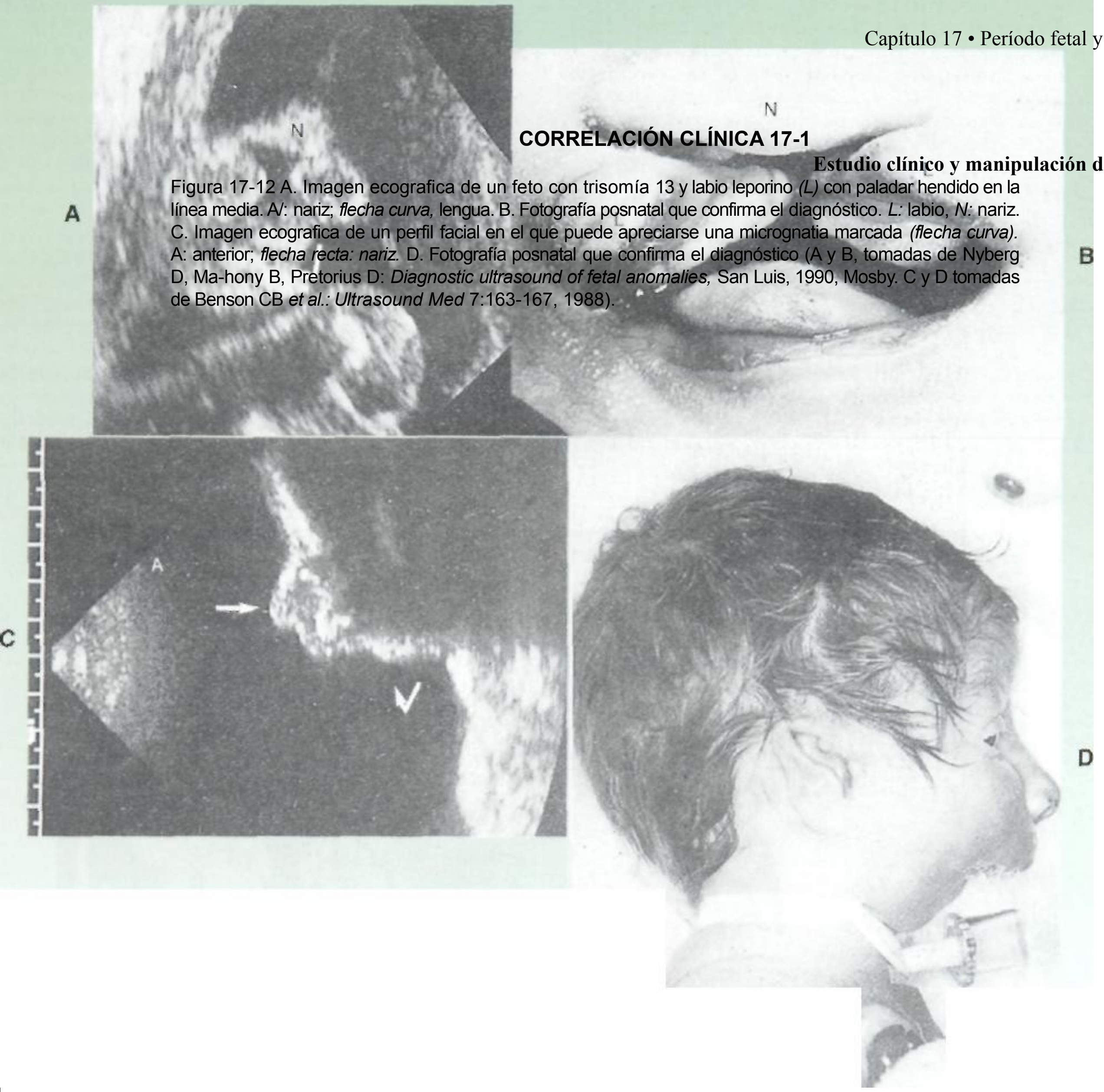


Figura 17-12 A. Imagen ecografica de un feto con trisomía 13 y labio leporino *(L)* con paladar hendido en la línea media. A/: nariz; *flecha curva,* lengua. B. Fotografía posnatal que confirma el diagnóstico. *L:* labio, *N:* nariz. C. Imagen ecografica de un perfil facial en el que puede apreciarse una micrognatia marcada *(flecha curva).* A: anterior; *flecha recta: nariz.* D. Fotografía posnatal que confirma el diagnóstico (A y B, tomadas de Nyberg D, Ma-hony B, Pretorius D: *Diagnostic ultrasound of fetal anomalies,* San Luis, 1990, Mosby. C y D tomadas de Benson CB *et al.: Ultrasound Med* 7:163-167, 1988).

Continúa

CORRELACIÓN CLÍNICA 17-1

Estudio clínico y manipulación del feto *(continuación*

ponentes cartilaginosos del esqueleto. Cuando se inyectan sustancias radiopacas en la cavidad amniótica (amniogra-fía, fetografía), los médicos pueden obtener perfiles del feto y de la cavidad. Otras técnicas de imágenes como la resonancia magnética nuclear (RMN), la tomografía computarizada (TC) y la xerorradiografía producen imágenes útiles del feto pero su uso es limitado debido a factores como el coste y la disponibilidad (figuras 17-13 y 17-14). La fetoscopia es la observación directa del feto a través de un tubo insertado en la cavidad amniótica. Esto se logra principalmente con el uso de la tecnología de fibra óptica. Debido al riesgo de aborto espontáneo e infección, esta técnica no se emplea para propósitos puramente diagnósticos, sino más bien como un auxiliar en los procedimientos de biopsia intrauterina. Su uso ha sido remplazado en gran medida por otras técnicas que se basan en la guía por ecografía.

Técnicas de obtención de muestras

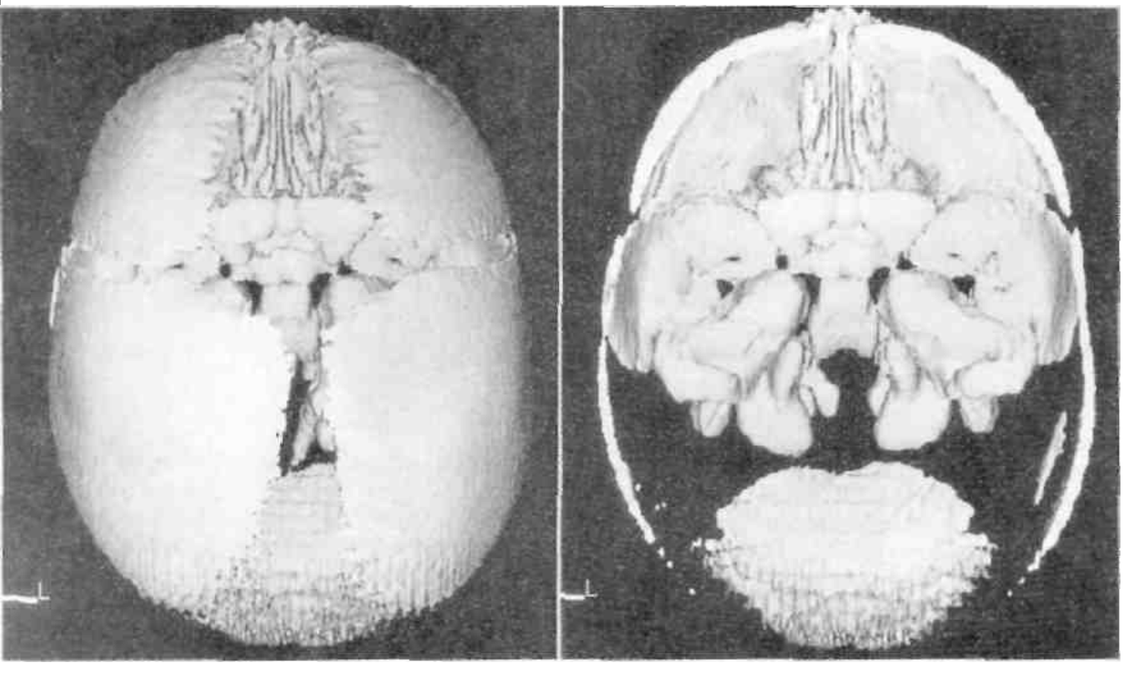
La técnica clásica de obtención de muestras es la amniocen-tesis, que implica la inserción de una aguja en el saco amnió-tico y la extracción de una pequeña cantidad de líquido amniótico para análisis. Por lo general, este procedimiento no se realiza antes de las trece semanas debido a la cantidad de líquido amniótico relativamente escasa.

La amniocentesis se usaba en un principio para detectar anomalías cromosómicas (por ejemplo, síndrome de Down) en las células fetales que se encuentran en el líquido amniótico y para determinar de los niveles de alfafetoproteína, un marcador de los defectos de cierre del tubo neural y otras malformaciones. El análisis de las células fetales en el líquido amniótico constituye también la base para la determinación del sexo del embrión. Esto se logra mediante el uso de un tinte fluorescente que tiñe intensamente el cromosoma Y. En la actualidad, se usan varios procedimientos analíticos en el líquido amniótico y las células cultivadas de éste para detectar muchos defectos enzimáticos y bioquímicos en los embriones y para monitorizar el estado de desarrollo y viabilidad del feto.

Otra técnica diagnóstica muy utilizada es la biopsia de la vellosidad coriónica. En esta técnica la ecografía sirve como guía para insertar una aguja de biopsia en la placenta, de donde se toma una pequeña muestra de las vellosidades

B

Figura 17-13 Reconstrucciones de tomografías computarizadas de alta resolución de



cráneo de un feto de 18 semanas. A. Foco en los huesos superficiales del cráneo, B. huesos más profundos del mismo cráneo (cortesía de R.A. Levy, H. Maher y A.R. Burdi, Ann Arbor, Michigan).

CORRELACIÓN CLÍNICA 17-1

Estudio clínico y manipulación del feto *(continuación)*

para propósitos diagnósticos. Esta técnica suele usarse en períodos más tempranos del embarazo (seis a nueve semanas) que la amniocentesis.

Con la creciente sofisticación de las técnicas de imágenes diagnósticas, en especial la ecografía, es posible obtener en forma directa muestras de tejidos fetales. Hoy en día es bastante común la obtención de sangre fetal, principalmente de los vasos del cordón umbilical, para el diagnóstico de afecciones hereditarias y de estados patológicos como inmunodefi-ciencias, defectos de coagulación, alteraciones de la hemoglobina e infecciones fetales. También es posible hacer biopsias de la piel del feto e incluso del hígado fetal para buscar anomalías específicas en estos órganos.

MANIPULACIÓN TERAPÉUTICA DEL FETO

Algunas afecciones se tratan mejor en el período fetal que después del nacimiento (cuadro 17-3). En algunos casos que implican bloqueos u obstrucciones puede evitarse que el feto sufra graves daños estructurales; en otros, puede reducirse la acumulación de productos tóxicos de desecho. El reconocimiento de que la cirugía fetal produce resultados que en esencia no dejan rastro de cicatrización ha estimulado a algunos cirujanos a considerar la práctica de cirugías correctivas *in útero* en lugar de esperar hasta que el bebé nazca.

Pueden aplicarse drenajes fetales para corregir situaciones específicas en las cuales se producirían graves daños permanentes antes del nacimiento. Una de estas situaciones es el sondaje de la vejiga urinaria para aliviar la presión y el consiguiente daño renal causado por obstrucciones anatómicas del tracto urinario bajo. La figura 17-15 muestra la consecuencia de no tratar una persistencia del tabique cloacal, cuyo resultado es una megavejiga (vejiga de gran tamaño). También se han usado los drenajes fetales para aliviar el aumento de la presión que provoca un exceso de líquido cefalorraquídeo cuyo resultado es la hidrocefalia (figura 10-36), pero los resultados de estos procedimientos han sido dudosos.

Las transfusiones de sangre fetal se usan para el tratamiento de la anemia y la eritroblastosls fetales graves (capítulo 6). Antes se introducía la sangre en el peritoneo; con el avance en las técnicas de obtención de muestras de sangre

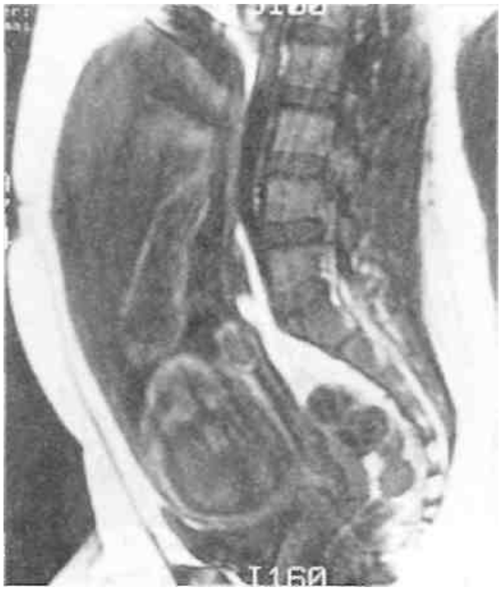


Figura 17-14 Imagen de resonancia magnética nuclear de un feto normal en el tercer trimestre en el interior del útero. La cabeza del feto se encuentra cerca de la punta de la flecha que señala el I (orificio cervical interno). E: orificio cervical externo, flechas cerradas: placenta, flechas abiertas: pared uterina (tomado de Friedman AC *etal.: Clinical pelvic imaging,* San Luis, 1990, Mosby).

Continúa

CORRELACIÓN CLÍNICA 17-1
Estudio clínico y manipulación del feto

del cordón hoy son posibles las transfusiones intravasculares directas.

En la actualidad pueden realizarse cirugías fetales abiertas gracias a los procedimientos diagnósticos que permiten una valoración precisa del estado del feto. Estos procedimientos siguen siendo muy nuevos y de carácter experimental, y su aplicación se ha limitado al tratamiento de anomalías fetales que podrían causar graves daños al feto si no se corrigierran antes del nacimiento. Hoy en día, las principales indicaciones para la cirugía fetal abierta son la obstrucción del tracto urinario, la hernia diafragmática grave y algunos casos de hidrocefalia. La cirugía fetal abierta conlleva también un riesgo para la madre, y hay que valorar con cuidado el procedimiento antes de aconsejarlo. Con las futuras mejoras en las técnicas, será posible la corrección *in útero* de otras malformaciones como el labio leporino y el paladar hendido o las deformidades de las extremidades.

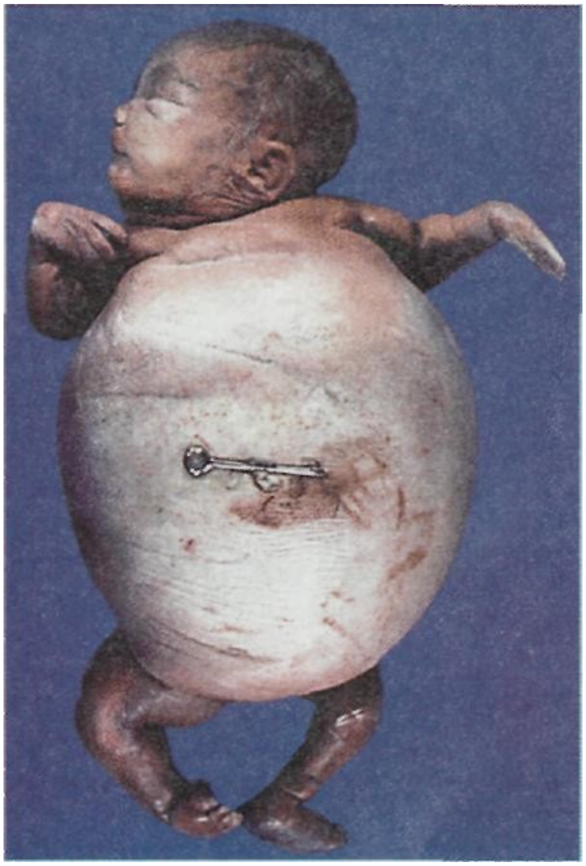


Figura 17-15 Feto con enorme distensión abdominal causada por una megavejiga (vejiga de gran tamaño) secundaria a un tabique cloacal (cortesía de M. Barr, Ann Arbor, Michigan).

Cuadro 17-2 Usos de la ecografía durante el embarazo

- Cálculo de la edad del feto
- Confirmación de embarazos múltiples
- Diagnósticos de anomalías placentarias, incluida la mola hidatidiforme
- Localización de la placenta cuando hay sospechas de placenta previa
- Diagnóstico del embarazo ectópico
- Seguimiento del desarrollo folicular
- Como complementaria de procedimientos clínicos (por ejemplo, amniocentesis, biopsia de la vellosidad coriónica, transfusión intrauterina, procedimientos quirúrgicos)
- Detección de malformaciones congénitas en el feto
- Detección de anomalías uterinas maternas
- Detección de oligo o polihidramnios
- Confirmación de muerte fetal
- Confirmación de la posición fetal

Cuadró 17-3 Afecciones fetales tratables *in útero*

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO
- Obstrucción urinaria (válvulas uretrales)
- Hernia diafragmática
- Teratoma sacrococcígeo
- Quilotórax
- Malformación adenomatoide quística del pulmón
- Síndrome de transfusión feto-fetal
- Hidrocefalia causada por estenosis del acueducto
- Bloqueo cardíaco completo

TRATAMIENTO MÉDICO
- Eritroblastosis fetal
- Hiperplasia suprarrenal
- Hiper e hipotiroidismo
- Disritmias fetales
- Diabetes
- Agammaglobulinemia
- Trastornos metabólicos que responden a las vitaminas
- Púrpura trombótica idiopática

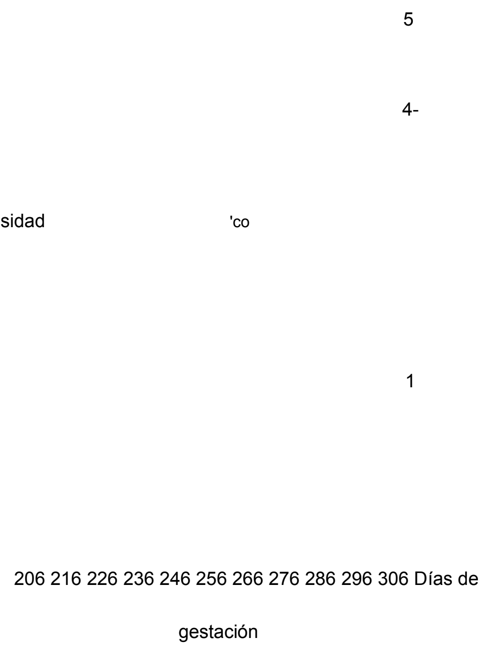


Figura 17-16 Gráfica que muestra la distribución en días del embarazo normal en 1336 partos espontáneos a término (modificado de Wig-glesworth J, Singer D: *Textbook of fetal and perínatal pathology,* Londres, 1991, Blackwell Scientific).

sultado, la actividad enzimática placentaria cambia, lo que produce la conversión de la síntesis placentaria de progesterona a estrógenos. El aumento en los estrógenos estimula la formación y la liberación de la prostaglandina F_2-alfa.

En los seres humanos hay menos dependencia en la actividad del eje hipófisis-corteza suprarrenal. A decir verdad, el parto se inicia de manera espontánea en casos de hipopla-sía hipofisiaria o suprarrenal del feto e incluso en la anencefalia, pero la duración del parto es más variable de lo normal. Como sucede en las ovejas, la liberación local de la prostaglandina F_2-alfa puede ser importante en el desencadenamiento de la dilatación en los seres humanos. Una pregunta importante es si el comienzo del trabajo de parto depende de factores fetales o maternos. Los datos insinúan que un estímulo fetal es el factor principal en el parto humano, aunque los factores maternos ejercen una influencia raoduladora. En casos infrecuentes de gemelos humanos implantados en cuernos diferentes de un útero doble, un miembro de la pareja puede nacer varios días o aun semanas después del primer parto.

ADAPTACIONES A LA VIDA POSNATAL

Cuando se pinza el cordón umbilical después del parto, el neonato es lanzado bruscamente a una existencia completamente independiente. Los sistemas respiratorio y cardiovascular tienen que adoptar de manera casi instantánea un tipo y un nivel de función bastante diferente de los que tenían durante el período fetal. Al cabo de unas pocas horas o días después del parto, los sistemas digestivo e inmunológico y los órganos de los sentidos también tienen que adaptarse a un ambiente mucho más complejo.

Cambios circulatorios al nacimiento

Dos acontecimientos importantes preceden las adaptaciones funcionales del sistema circulatorio inmediatamente después del parto. El primero es la ligadura del cordón umbilical y el segundo, los cambios pulmonares después de las primeras respiraciones del recién nacido. Estos sucesos estimulan una serie de notorios cambios que no sólo alteran el equilibrio circulatorio sino que también dan como resultado grandes alteraciones estructurales en el sistema circulatorio del bebé.

La ligadura del cordón umbilical produce el cese inmediato de la entrada de sangre en el cuerpo a través de la vena umbilical. Esto elimina el flujo de sangre por el conducto venoso y reduce en gran medida la cantidad de sangre que entra a la aurícula derecha a través de la vena cava inferior. Como consecuencia se reducen la corriente de sangre que se derivaba directamente desde la aurícula derecha hacia la izquierda a través del foramen oval durante la vida fetal.

Después de unas pocas respiraciones, el lecho vascular pulmonar se expande y puede dar cabida a un flujo sanguíneo mucho mayor que durante el período fetal. La consecuencia de este cambio es un menor flujo sangínco por el *ductus* arterioso y correspondientemente un mayor retorno de sangre a la aurícula izquierda a través de las venas pulmonares. Pocos minutos después del nacimiento, el *ductus* arterioso se cierra de manera refleja. Esta derivación, que en la vida prenatal se mantiene activamente abierta en gran parte debido a las acciones de la prostaglandina E_2, se acorta y contrae con rapidez después de que aumenta la concentración de oxígeno en la sangre. Al parecer, el mecanismo de la constricción se relaciona con la acción del citocromo P-450, pero la forma en que esto se traduce en la contracción del músculo liso del *ductus* todavía no está del todo clara. El principal tejido implicado en el cierre del *ductus* es el músculo liso, y el cortocircuito también experimenta una rotura de las fibras elásticas y un engrasamiento de la capa interna de la íntima.

Debido al cierre del *ductus* arterioso, el aumento del flujo sanguíneo pulmonar y una pérdida del 25 al 50% de la circulación periférica (circulación placentaria) cuando se corta el cordón umbilical, la presión de la sangre en la aurícula izquierda aumenta ligeramente por encima de la de la aurícula derecha. El resultado es un cierre fisiológico de la derivación interaurieular, que hace que toda la sangre que llega a la aurícula derecha pase al ventrículo derecho (figura 17-17). El cierre estructural de la válvula del foramen oval es largo, es decir, que se produce varios meses después del nacimiento. Antes de la obliteración estructural completa de la válvula interauricular, ésta posee la propiedad de "permeabilidad de sonda", es decir, que permite que un catéter insertado en la aurícula derecha pase libremente por el foramen oval hacia la aurícula izquierda. Conforme avanza la fusión estructural de la válvula del tabique interauricular, esta propiedad se reduce poco a poco y termina por desaparecer. En cerca del 20% de los individuos el cierre estructural de la válvula interauricular no se termina, lo que lleva a una situación asintomática conocida como **foramen oval permeable a sonda.**

Aunque el conducto venoso también pierde su permeabilidad después del parto, su cierre es más lento que el del *ductus* arterioso. El tejido de la pared del conducto no responde tanto al aumento de la saturación de oxígeno en la sangre como el del *ductus.*

Después de que se ha establecido por completo el patrón posnatal de la circulación, los vasos o cortocircuitos obliterados que fueron canales circulatorios importantes en el feto pueden ser remplazados por bandas de tejido conectivo, que forman ligamentos, o están representados por vasos relativamente pequeños (figuras 17-17 y 17-18). Estos cambios se resumen en la tabla 17-1. Al comienzo de la vida posnatal, todavía puede usarse la vena umbilical para las exsanguinotransfusiones (en casos de enfermedad hemolítica del recién nacido secundaria a eritroblastosis fetal) antes de que su luz quede obliterada.

Respiración pulmonar en el período peri natal

Inmediatamente después del parto, el bebé tiene que comenzar a hacer respiraciones regulares y efectivas con los pulmones para poder sobrevivir. Las primeras respiraciones son difíciles porque los pulmones están llenos de líquido y los alvéolos están colapsados al nacer. Desde el punto de vista puramente mecánico, la respiración de aire se ve facilitada porque en proporción el diámetro de la tráquea y las vías aéreas principales es grande. Esto reduce la resistencia al flujo del aire, que sería insuperable si estas vías fuesen proporcionalmente tan pequeñas como los pulmones.

Justo antes del parto, los niveles elevados de **arginina, vasopresina y adrenalina** suprimen la secreción del líquido pulmonar fatal y estimulan su reabsorción. Al nacimiento los pulmones contienen cerca de 50 mL de líquido alveolar, que debe eliminarse para que la respiración de aire sea adecuada. Aproximadamente la mitad de ese volumen, puede expulsarse durante el parto, el resto entra a la circulación sanguínea.

Los sacos alveolares de los pulmones comienzan a inflarse con la primera inspiración. El surfactante pulmonar, que se secretó en abundancia durante las últimas semanas del embarazo a término, reduce la tensión superficial que de otra forma estaría presente en la interfase aire-líquido en las superficies alveolares y facilita la insuflación pulmonar. Con la entrada de aire en los pulmones, la vascularización de los mismos se abre, lo que permite un gran aumento del flujo sanguíneo por ellos. El resultado es una elevada saturación de oxígeno de la sangre, y un cambio de color del recién nacido de púrpura ceniciento a rosado.

Los movimientos respiratorios del feto son intermitentes e irregulares incluso después del nacimiento. Muchos factores pueden afectar la frecuencia respiratoria, pero los responsables de la transición desde el patrón respiratorio intermitente al regular todavía no se han determinado. Se han implicado factores como el frío, las sensaciones táctiles, los estímulos químicos, así como los patrones de sueño y señales que emanan de los cuerpos carotídeos y aórticos. Durante los períodos de vigilia la respiración del neonato se estabiliza pronto, pero durante varias semanas después del parto es común observar cortos períodos de apnea (entre cinco y diez segundos) durante el sueño MOR.

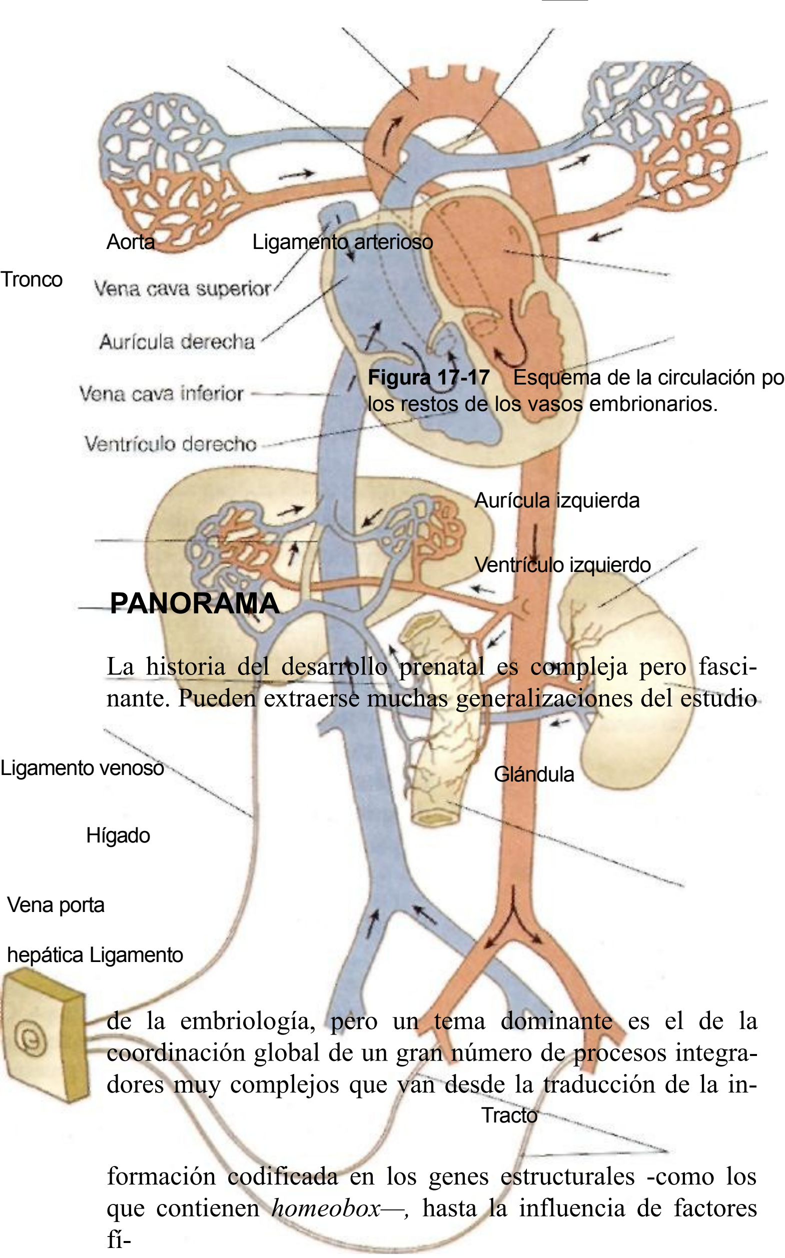

Aorta
Ligamento arterioso
Tronco
Vena cava superior
Aurícula derecha
Vena cava inferior
Ventrículo derecho
Arteria pulmonar izquierda
Capilares pulmonares
Vena pulmonar izquierda
Aurícula izquierda
Ventrículo izquierdo
Ligamento venoso
Glándula
Hígado
Riño
Vena porta hepática
Ligamento
Tracto
Ligamentos umbilicales

Figura 17-17 Esquema de la circulación posnatal donde puede apreciarse la localización de los restos de los vasos embrionarios.

PANORAMA

La historia del desarrollo prenatal es compleja pero fascinante. Pueden extraerse muchas generalizaciones del estudio de la embriología, pero un tema dominante es el de la coordinación global de un gran número de procesos integradores muy complejos que van desde la traducción de la información codificada en los genes estructurales -como los que contienen *homeobox—,* hasta la influencia de factores físicos, como la presión y la tensión, sobre la forma y la función del embrión en desarrollo.

En ocasiones algo sale mal. Los estudios realizados en abortos espontáneos muestran que la naturaleza ha previsto un mecanismo de selección que elimina a muchos de los embriones menos capacitados para desarrollarse de forma normal o tener una supervivencia independiente. La simple sustitución de una base en el ácido desoxirribonucleico de un embrión puede producir un defecto que puede estar muy

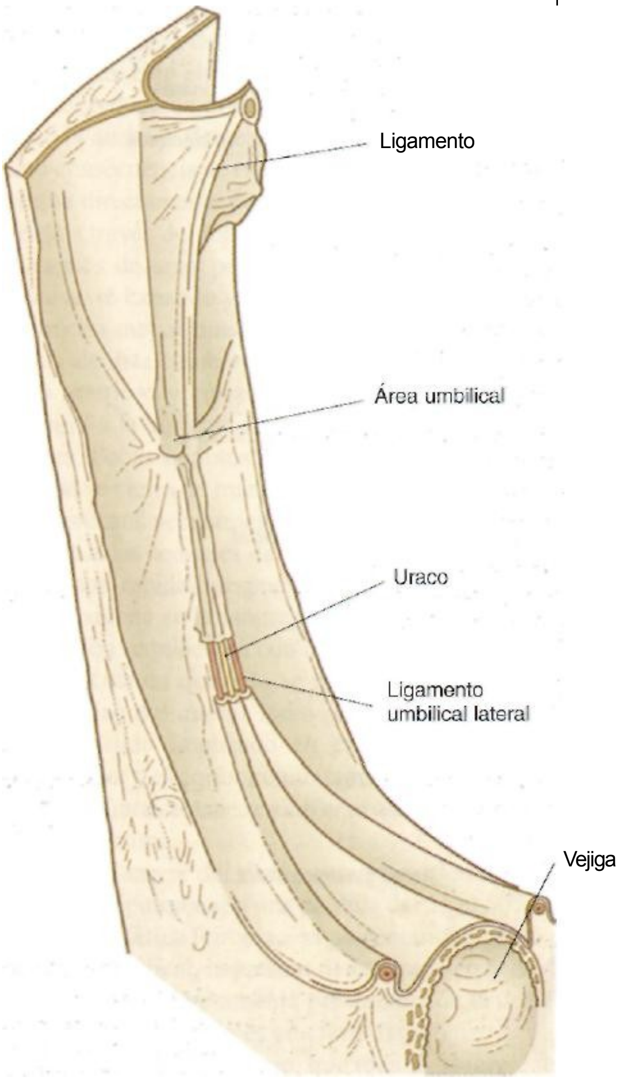


Figura 17-18 Vista posterior de la región umbilical de la pared abdominal donde pueden verse las dos arterias umbilicales obliteradas, una a cada lado del uraco que va desde la vejiga hasta el ombligo. La banda única en la parte superior es el ligamento redondo (remanente de la vena umbilical) que va desde el ombligo hasta el hígado.

Tabla 17-1 Derivados posnatales de los cortocircuitos o los vasos prenatales

Estructura prenatal	Derivado posnatal
Ductus arterioso	Ligamento arterioso
Conducto venoso	Ligamento venoso
Cortocircuito interauricular	Tabique interauricular
Vena umbilical	Ligamento redondo
Arterias umbilicales	Segmentos distales, ligamentos umbilicales laterales; segmentos proximales, arterias vesicales superiores

CASO CLÍNICO

El examen ecográfico habitual de una mujer con ocho meses de gestación revela una tumefacción en el abdomen del feto. Al repetir el examen una semana después, la tumefacción ha aumentado de tamaño. Se deriva a la mujer a un centro médico universitario y se le dice que, sin cirugía intrauterina, las posibilidades de que el feto sufra cambios patológicos irreversibles antes de nacer son muy altas. Se le informa que la afección que padece su bebé está dentro de una categoría en la cual la cirugía fetal tiene un buen registro de éxitos.

A partir de esta historia, ¿cuál es el diagnóstico probable de la afección, y cuál sería la naturaleza del procedimiento quirúrgico?

localizado o tener consecuencias de largo alcance sobre el desarrollo de múltiples sistemas.

Con la comprensión cada vez mayor de los mecanismos moleculares y celulares que subyacen al desarrollo normal y al anormal y con una tecnología cada vez más sofisticada, los científicos biomédicos y los médicos pueden manipular al embrión de formas inimaginables aun hace poco tiempo. Ésta es una época emocionante en la cual existen grandes y rápidos avances en la complejidad tecnológica acompañados de gran inccrtidumbre en los aspectos sociales y éticos. Su impacto económico también es difícil de predecir.

RESUMEN

- El período fetal se caracteriza por el intenso crecimiento del embrión en cuanto a la talla y la masa. Con el tiempo, el tronco crece a una velocidad relativamente más rápida que la cabeza y más adelante las extremidades muestran el crecimiento más acelerado. El feto temprano es delgado debido a la ausencia de grasa subcutánea; ésta se deposita hacia la mitad del embarazo.
- A las cinco semanas el corazón empieza a latir a una frecuencia de 100 lpm; la frecuencia aumenta hasta 160 lpm a las ocho semanas y luego se reduce un poco durante el resto del embarazo. Algunas de las diferentes propiedades fisiológicas del corazón fetal pueden explicarse por la presencia de isoenzimas fetales en el músculo cardíaco. La permeabilidad del *ductus* arterioso se mantiene de forma activa gracias a la acción de la prostaglandina E_2.
- Los pulmones fetales están llenos de líquido, pero deben estar preparados para la función respiratoria total a los pocos minutos del parto. El feto comienza a hacer movimientos respiratorios de preparación desde las once semanas. La respiración fetal se ve afectada por circunstancias fisiológicas maternas como el comer y el fumar. El crecimiento desproporcionado del diámetro de las vías aéreas superiores es importante para permitir al recién nacido hacer sus primeras respiraciones. La secreción del surfactante pulmonar comienza hacia las 24 semanas, pero sólo se sintetiza en grandes cantidades unas pocas semanas antes del parto. El bebé pretérmino con deficiencia del surfactante pulmonar suele sufrir el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido.

- Los movimientos fetales comienzan cerca de las 71/2 semanas y su complejidad aumenta de allí en adelante. La maduración de los movimientos fetales corre pareja con la maduración estructural y funcional del sistema nervioso. Los ritmos circadianos de la actividad fetal aparecen a las 20 a 22 semanas. El feto tiene períodos alternantes de sueño y vigilia. Cerca del término responde a los estímulos vibroacústicos, y hacia las 30 semanas puede provocarse el reflejo pupilar a la luz.
- El tracto digestivo del feto no es funcional en el sentido estricto de la palabra, pero sí experimenta la maduración de los sistemas enzimáticos necesarios para la digestión y la absorción. Los movimientos espontáneos y rítmicos del intestino delgado comienzan ya desde las siete semanas. El meconio empieza a llenar el tracto intestinal bajo hacia la mitad del embarazo. Hacia el término, el feto suele deglutir más de 500 mL de líquido amniótico al día.
- Los riñones fetales producen pequeñas cantidades de orina diluida. Las glándulas endocrinas fetales producen pequeñas cantidades de hormonas cuya existencia puede demostrarse por medios histoquímicos en el tejido glandular al comienzo del período fetal, pero suelen pasar varios meses antes de que puedan detectarse las mismas hormonas en la sangre. La corteza suprarrenal fetal es muy grande y produce de 100 a 200 mg de esteroides por día. Aún no se conocen del todo las funciones exactas de esta glándula en el feto, pero el cortisol fetal parece preparar a varios órganos para la transición hacia la vida independiente después del parto. La placenta continúa produciendo gran cantidad de hormonas durante casi todo el embarazo.
- Muchas nuevas técnicas diagnósticas han mejorado de forma considerable el acceso al feto. Entre las técnicas de imagen, la ecografía ha sido la más usada en obstetricia. Mediante las técnicas de obtención de muestras como la amniocentesis y la biopsia de la vellosidad coriónica, pueden extraerse líquido o células del embrión o del feto para su análisis. Estas técnicas permiten cierta manipulación del feto (por ejemplo, transfusiones intrauterinas de sangre, cirugía fetal para algunas anomalías).
- El parto tiene tres fases. La primera es la dilatación, que culmina con el borramiento y la dilatación del cérvix. La segunda termina con la expulsión del bebé. La tercera comprende el tiempo que transcurre entre la expulsión del bebé y la de la placenta. Aún no se conocen los mecanismos que subyacen al desencadenamiento del trabajo de parto en los seres humanos.
- Después del nacimiento y del corte del cordón umbilical, el recién nacido debe adaptarse con rapidez a la existencia independiente en términos de respiración y de función cardíaca. Después de las primeras respiraciones y del corte del cordón umbilical, la circulación pulmonar se abre. En respuesta al aumento de flujo hacia la aurícula izquierda, el cortocircuito interauricular experimenta un cierre fisiológico, y el *ductus* arterioso experimenta un cierre reflejo. El cierre del conducto venoso en el hígado tarda mucho más.

PREGUNTAS DE REPASO

1. El ligamento redondo es el resto posnatal de:
   A. El *ductus* arterioso
   B. El conducto venoso
   C. La vena umbilical
   D. La arteria umbilical
   E. El uraco
2. ¿La producción insuficiente de cuál de las siguientes sustancias es una de las principales causas para la mala viabilidad de los bebés que nacen entre las 24 y las 26 semanas después de la concepción?
   A. Surfactante pulmonar
   B. Alfafetoproteína
   C. Meconio
   D.Lanugo
   E. Orina
3. ¿En qué estructura fetal se forma el meconio?
   A. Hígado
   B. íleon
   C. Pulmones
   D. Líquido amniótico
   E. Riñones
4. ¿Cuál de los siguientes órganos es mucho más grande en el feto que poco después del nacimiento?
   A. Riñones
   B. Corazón
   C. Hígado
   D. Vejiga
   E. Glándula suprarrenal
5. ¿Por lo general, en qué semana pueden detectarse los movimientos fetales?
   A. 6
   B. 8
   C. 10
   D. 12
   E. 14
6. ¿Qué vaso sanguíneo suele usarse para las exsanguinotransfusiones en los bebés recién nacidos?
   A. Arteria umbilical
   B. Vena yugular
   C. Arteria femoral
   D. Vena umbilical
   E. Ninguna de las anteriores

100.Un bebé prematuro presenta respiración laboriosa y fallece a los pocos días. ¿Cuál es la causa más probable?

101.Una rara afección que puede incluso persistir hasta la vida adulta es la "cabeza de Medusa", en la cual aparece un anillo vascular oscuro con radiaciones irregulares alrededor del ombligo con estrías abdominales. ¿Cuál es la base embriológica de esta afección?

102.Una mujer embarazada suele percibir los movimientos fetales alrededor de las 16 semanas. Éstos se hacen más notorios en las semanas siguientes, pero es común que se reduzcan durante las últimas dos semanas antes del parto. ¿Cuál es la explicación?

10. Enumere algunos de los avances médicos recientes que han hecho posible la cirugía fetal.

REFERENCIAS

Adzick NS, Harrison MR, Fetal surgical therapy, *Lancet* 343: 897-902, 1994.

Avery ME, Wang N-S, Taeusch HW: The lung of the newborn infant, *SciAm* 228:75-85, 1973.

Barclay AK, Frankiin KJ, Prichard MML: *The foetal circidation and cardiovascular system, and the changes that they undergo at birth,* Oxford, Inglaterra, 1944, Blackwcll Scientific.

Barcroft J: *Researchers on prenatal life,vo\.* 1, Oxford, 1946, Blackwcll Scientific.

Barron DH: The changes in the fetal circulation at birth, *Physiol Rev* 24:277-295, 1944. Bowerman RA: Atlas of normal fetal ultrasonographic anatomy, 2a. ed., San Luis, 1992, Mosby. Busnel MC, Granier-Deferre C, LeCanuet JP: Fetal audition, *Ann NY Acad Sci* 662:118- 134, 1992. Coceani F, Olley PM: The control of cardiovascular shunts in the fetal and perinatal period, *Can J Physiol Pharmacol* 66:1129-1134, 1988. D'Alton ME, DeCherney AH: Prenatal diagnosis, *N EnglJ Med* 328: 114-120, 1993. Dawes GS *The development of fetal behavioural patterns, Can J Physiol Pharmacol* 66 541-548, 1988. Duenhoelter JH, Pritchard JA: Fetal respiration, *Am J Obstet Gynecol* 129:326-338, 1977. Fuchs A-R, Fuchs F: Endocrinology of human parturition: a review, Br J Obstet Gynecol 91:948-967, 1984. Fuse Y: Development of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in huinans, *Reprod Fértil Dev* 8:1-21, 1996. Grannum PA, Copel JA: Invasive fetal procedures, *Radiol Clin North Am* 28:217-226, 1990. Hooper SB, Harding R: Fetal lung liquid a major determinant of the growth and functional development of the fetal lung, *Clin Exp Pharmacol Physiol* 22:235-247, 1995. Johnson P: The development of breathing. En Jones C, Nathanielsz P eds.: *The physiological development* of the fetus and newborn, Londres, 1985, Academic, págs 201-210. Jones CT, Nathanielsz PW, eds.: *The physiological development of the fetus and newborn,* Londres, 1985, Academic. Kitterman JA: Physiological factors in lung growth, *Can J Physiol Pharmacol* 66 1122-1128, 1988. Lagercrantz H, Slotkin TA: The "stress" of being born, *Sci Am* 254 100:107, 1986. Larsen T *et ai:* Normal fetal growth evaluated by longitudinal ultra-sound examinations, *Early Hum Dev* 24:37-45, 1990. Lavery JP: *The human placenta clinicalperspectives,* Rockville, Md, 1987, Aspen. LigginsGC: Initiation of parturition, *Br Med Bull* 35:145-150, 1979. Liggins GC The role of cortisol in preparing the fetus for birth, *Reprod Fértil Dev* 6:141 -150, 1994. Liu M *et al.:* Stimulation of fetal rat lung ccll proliferation in vitro by mechanical stretch, *Am J Physiol* 263:L376-L383, 1992. Manning FA: Fetal breathing movements, *Postgrad Med* 61: 116-122, 1977.

Mastroiacovo P *et al.:* Limb anomalies following chorionic villus sampling a registry based case-control study, *Am J Med Genet* 44: 856-864, 1992.

Naeyc RL: Disordcrs of the placenta, fetus, and neonate diagnosis and clinical significance, San Luis, 1992, Mosby.

Norgaard-Pedersen B, Christiansen M, Jensen SP: a-Fetoprotein in fetal pathology. En Pasqualini JR, Scholler R, eds.: Hormones and Fetal pathophysiology, Nueva York, 1992, Marcel Dekker, págs 369-412.

Nyberg DA, Mahony BS, Pretorius DH: *Diagnostic ultrasound of fetal anomalies text* and atlas, San Luis, 1990, Mosby.

Polin RA, Fox WW, eds.: Fetal and neonatal physiology, vols. 1 y 2, Filadelfia, 1992, WB Saunders.

Prechtl HFR: Fetal behavior. En Hill A, Volpc J, eds.: *Fetal neurolo-gy,* Nueva York, 1989, Raven, págs. 1-16.

Rigatto H: Control of breathing in fetal life and onset and control of breathing in the neonate. En Polin, R, Fox W, eds.: *Fetal and neonatal physiology,* vol 1. Filadelfia, 1992, WB Saunders, págs. 790-801.

Semmekrot B, Guignard J-P: Atrial natriuretic peptide during early human development, *Biol Neonate* 60:341 -349, 1991.

Silcr-Khodr TM: Endocrinc and paracrine function of the placenta. En Polin R, Fox W, eds.: Fetal and neonatal physiology, vol. 1, Filadelfia, 1992, WB Saunders, págs. 74-86.

St. John Sutton M, Gilí T, Plappert T Functional anatomic development in the fetal heart. En Polin R, Fox W, eds.: Fetal and neonatal physiology, vol. 1, Filadelfia, 1992, WB Saunders, págs 598-609.

Stahlman MT, Gray ME, Whitsett JA: The ontogeny and distribution of surfactant protein B in human fetuses and newborns, *J Histochem Cytochem* 40 1471-1480, 1992.

Teilel DF: Physiologic development of the cardiovascular system in the fetus. In Polin R, Fox W, eds.: Fetal and neonatal physiology, vol 1, Filadelfia, 1992, WB Saunders, págs. 609-619.

Van Goldc LMG *et al.:* Synthesis of surfactant lipids in the develop-ing lung. En Jones C, Nathanielsz P, eds.: *The physiological development of the fetus and newborn,* Londres, 1985, Academic, págs. 191-200.

Wetzel GT, Klitzner TS: Developmental cardiac electrophysiology. Recent advances in cellular physiology, *Cardiovasc Res* 3LE52-E60, 1996.

Winter JSD: Fetal and neonatal adrenocortical physiology. En Polin R, Fox W, eds.: *Fetal and neonatal physiology,* vol. 2, Filadelfia, 1992, WB Saunders, págs. 1829-1841.

RESPUESTAS A LOS CASOS CLÍNICOS Y A LAS PREGUNTAS DE REPASO

CAPÍTULO 1

Caso clínico

C. Aunque la mayoría de los tejidos del cuerpo se ven afectados en algún grado, el corazón no es un tejido diana primario de las hormonas esferoides ováricas.

Preguntas de repaso

103.D
104.E
105.B
106.Un teratoma mediastínal, cuyo probable origen es una célula germinal primordial aberrante que se alojó en el tejido conectivo cerca al corazón.
107.En la hembra, la meiosis comienza durante la vida embrionaria; en el macho, lo hace en la pubertad.
108.En la profase (diplotene) de la primera división meiótica y en la metafase de la segunda.
109.Anomalías cromosómicas como poliploidía y triploidía en los cromosomas individuales.
110.La espermatogénesis es el proceso completo de formación del espermatozoide a partir de una espermatogonia. Comprende las dos divisiones meióticas y el período de espermiogénesis. Ésta última, o metamorfosis de los espermatozoides, es el proceso de transformación de una espermátide posmeiótica, que es una célula normal, en un espermatozoide muy especializado.
111.Los estrógenos, segregados por el ovario, mantienen la fase proliferativa preovulatoria. Desde el momento de la ovulación, el cuerpo lúteo segrega progesterona en grandes cantidades la cual es responsable de la fase secretora, que prepara al endometrio para la implantación del embrión.
10. La FSH producida por la adenohipófisis y la testosterona producida por las células de Leydig del testículo.

CAPÍTULO 2

Caso clínico

1. Antes del accidente aéreo, el problema es quién es la madre "real", después, quién se queda con la herencia (la madre sustituía, que reclama ser la madre real, o la tía, que reclama la afinidad de sangre). Aunque éstos se presentan como asuntos legales que probablemente se decidirían ante un tribunal, las implicaciones del alquiler del vientre también incluye aspectos psicológicos y religiosos. 2. Éste es un asunto muy importante que aún no se ha resuelto. Si los padres pertenecen a una religión que defiende con firmeza el derecho a la vida de los embriones, ¿también deberían implantarse los embriones sobrantes en una persona? De ser así, ¿en quién? En un caso en el cual hay de por medio una herencia cuantiosa, las implicaciones económicas podrían hacer aún más difícil la decisión. Por otra parte, si no hay dinero de por medio, ¿quién correría con el riesgo y los gastos para evitar que los embriones congelados sencillamente se desecharan? En muchos casos de fertilización *in vitro* y transferencia embrionaria, es muy importante saber qué hacer con los embriones congelados "sobrantes" cuando la primera transferencia ha tenido éxito. Muchos embriones congelados están siendo almacenados en muchas partes del mundo.

Preguntas de repaso

112.E
113.D
114.El brusco aumento de la hormona luteinizante producido por la adenohipófisis.
115.La capacitación es una interacción aún no muy clara entre el espermatozoide y los tejidos del tracto reproductor femenino por la cual se aumenta la capacidad fértil del espermatozoide. En algunos mamíferos, la capacitación es obligatoria, pero en los seres humanos es menos importante.
116.Por lo general, la fecundación tiene lugar en el tercio exterior de la trompa uterina.
117.La proteína ZP3 actúa como receptor específico de espermatozoides a través de sus O- ligando oligosacáridos; gran parte de este esqueleto polipeptídico tiene que exponerse para estimular la reacción acrosómica.
118.La polispermia es la fecundación de un óvulo por más de un espermatozoide. Se evita gracias al rápido bloqueo eléctrico que se produce en la membrana plasmática del óvulo y a la reacción de "zona" posterior, por la cual los productos liberados por los granulos corticales actúan inacti-vando los receptores de espermatozoides en la zona pelúcida.

119. Es probable que haya tomado clomifeno para inducir la ovulación. Casi nunca se dan séptuples de modo natural.
120. Suele realizarse la introducción de más de un embrión dentro de la trompa uterina de la mujer debido a que la posibilidad de que un solo óvulo sobreviva hasta el parto es muy baja. Las razones de esto aún no están claras. Los demás embriones se congelan porque si la primera implantación no tiene éxito, pueden implantarse los embriones congelados sin los inconvenientes y el coste de obtener nuevos óvulos de la madre y fecundarlos *in vitro.*
10. En casos de incompatibilidad entre el espermatozoide y el óvulo, mala motilidad espermática, o deficiencia de los receptores espermáticos en la zona, la introducción del espermatozoide directamente en el interior o cerca del óvulo puede soslayar un déficit en la secuencia de los sucesos de la reproducción.

CAPÍTULO 3

Caso clínico

121. La mujer tenía un *situs inversus* completo. Cuando el apéndice, que estaba localizado en la fosa ilíaca izquierda en lugar de en la derecha, se inflamó y se perforó, el resultado fue alteración del patrón del dolor.
122. La paciente tenía un embarazo ectópico en la trompa uterina izquierda; con el rápido crecimiento de tamaño del embrión y de sus estructuras extraembrionarias, se rompió esta trompa.

Preguntas de repaso

123. D
124. E
125. A
126. C
127. El cuerpo embrionario propiamente dicho surge de la masa celular interna.
128. La presencia del factor promotor de la activación, que es un complejo de proteína cdc2 y ciclina, estimula la mitosis.
129. Tejidos trofoblásticos.
130. Regulación.
131. Las células derivadas del citotrofoblasto se fusionan para formar el sincitiotrofoblasto.
10. Además de las causas habituales de dolor abdominal bajo como la apendicitis, el médico debe considerar el embarazo ectópico (de tipo tubárico) como resultado del adelgazamiento y la rotura de la trompa que contiene el embrión implantado.

CAPÍTULO 4

Caso clínico

Debido a los problemas respiratorios asociados con el *situs inversus,* este hombre probablemente tiene una mutación del gen dineína. Es frecuente que estos individuos también tengan espermatozoides inmóviles, una situación que provocaría infertilidad.

Preguntas de repaso

132. D
133. A
134. B
135. B
136. C
137. El epiblasto.
138. El nodulo primitivo actúa como organizador del embrión. A través de él pasan las células que se convertirán en la notocorda, la cual a su vez induce la formación del sistema nervioso. El nodulo primitivo también es el lugar de la síntesis de las moléculas con actividad morfogenética como el ácido retinoico. Si se injerta un nodulo primitivo en otro embrión, induce la formación de otro eje embrionario.
139. Ácido hialurónico y fibronectina.
140. Vg1 y activina.
10. Las moléculas de adhesión celular se pierden en la fase migratoria. Cuando las células migratorias se detienen, pueden volver a expresar las moléculas de adhesión.

CAPÍTULO 5

Preguntas de repaso

141. B
142. C
143. E
144. C
145. A
146. Un *homeobox* es una región muy conservada, compuesta por 183 nucleótidos y que se encuentra en muchos genes que tienen actividad morfogenética. Los productos de los genes con *homeobox* actúan como factores de transcripción.
147. Un cambio de forma en la célula de la bisagra del punto medio y las presiones del ectodermo lateral actúan elevando las paredes laterales de la placa neural.
148. Los neurómeros proporcionan la organización fundamental de las partes del cerebro en las que están presentes. Ciertos genes con *homeobox se* expresan en una secuencia definida a lo largo de los neurómeros.
149. Los somitas. Los músculos axiales se forman a partir de células derivadas de las mitades internas de las somitas, y los músculos de las extremidades se originan en los precursores celulares localizados en las mitades laterales de los somitas.
10. En los islotes sanguíneos que surgen en el mesodermo de la pared del saco amniótico.

CAPÍTULO 6

Caso clínico

D. La alfafetoproteína, producida principalmente por el hígado fetal, se encuentra en numerosos tejidos del organismo, pero por lo general sólo se excretan pequeñas cantidades hacia el líquido amniótico. En los defectos de cierre del tubo neural, pasan grandes cantidades de alfafetoproteína a través del defecto y pasan al líquido amniótico.

Preguntas de repaso

150. A
151. E
152. B
153. D
154. E
155. C
156. Debido a que las vellosidades placentarias (especializacio-nes del corion) son bañadas directamente por la sangre materna.
157. Esto depende de la edad del embrión. En un feto pequeño la molécula puede tener que pasar por todas las siguientes capas: sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto, capa basal por debajo del citotrofoblasto, mesénquima de las vellosidades, capa basal de un capilar fetal y endotelio del capilar fetal. En una placenta madura la misma molécula puede tener que pasar de la circulación materna a la fetal a través

de pocas capas, a saber: sincitiotrofoblasto, una capa fusionada del trofoblasto y el endotelio capilar y el endotelio del capilar fetal.

9. Gonadotropina coriónica humana. Ésta es la primera hormona embrionaria producida por los tejidos trofoblásticos. Las primeras pruebas de embarazo implicaban la inyección de pequeñas cantidades de orina de una mujer en hembras de sapos *(Xenopus laevis).* Si la mujer estaba embarazada, la gonadotropina coriónica contenida en la orina estimulaba al sapo a poner huevos al día siguiente. Las modernas pruebas de embarazo, que pueden hacerse con equipos desechables de venta libre, dan resultados casi instantáneos.
10. En la actualidad, se sabe que muchas sustancias que entran a la sangre de la mujer cruzan la barrera placentaria. Se incluyen el alcohol, muchos fármacos (tanto prescritos como ilícitos), hormonas esferoides, y otras sustancias de bajo peso molecular. En general, debe suponerse que las moléculas que pesan menos de 5.000 daltons cruzan la barrera placentaria sin mucha dificultad.

CAPÍTULO 7

Caso clínico

Aunque la historia de esta mujer sugiere varios factores de riesgo, ninguno de los problemas de sus hijos puede atribuirse de forma definitiva a una causa específica. No obstante, hay una buena probabilidad de que la espina bífida del primer bebé y la anencefalia del tercero tengan que ver con la mala nutrición general y con una deficiencia específica de ácido fólico, ya que la desnutrición es frecuente en los alcohólicos. La pequeña estatura del segundo bebé puede ser el resultado del intenso tabaquismo de la madre, pero el problema de conducta podría ser consecuencia del consumo de cocaína, tabaco o alcohol por parte de la madre. Por otra parte, podría no haber relación entre cualquiera de los factores de riesgo de la madre y una influencia perinatal en el comportamiento posterior del niño. Un punto importante es que pese a los numerosos factores de riesgo bien conocidos, es muy difícil, si no imposible, asignar una determinada anomalía congénita a una causa específica. Si se es realista, sólo puede hablarse en términos de probabilidad.

Preguntas de repaso

158.E
159.C
160.E
161.B
162.A
163.B
164.Las situaciones por las que se puede producir paladar hendido por lo general tienen lugar durante el segundo mes del embarazo . Hacia el cuarto mes el paladar está completamente formado. Es casi seguro que esta malformación ya existía antes del accidente.
165.Aunque puede haber una conexión entre la droga y el defecto congénito, probar una conexión entre un caso individual y cualquier droga, en especial una nueva, es muy difícil. También hay que investigar los antecedentes genéticos de la mujer, otras drogas que pueda haber estado tomando durante el mismo período, su estado nutricional, etc. Incluso en la mejor de las circunstancias, la probabilidad de que una malformación específica sea ocasionada por un determinado factor es difícil de determinar.
166.Una causa frecuente de este tipo de malformaciones es la deficiencia de líquido amniótico (oligohidramnios), que puede poner a las partes expuestas del feto bajo presión mecánica excesiva de la pared uterina y llevar a malformaciones como ésta. 10. La displasia de los derivados ectodérmicos es una causa probable.

CAPÍTULO 8

Caso clínico

167.B
168.A

Preguntas de repaso

169.D
170.E
171.D
172.B
173.C
174.B
175.La dermis. Los experimentos de recombinación han demostrado claramente que la dermis aporta información morfogenética regional a la epidermis, instruyéndola, por ejemplo, para que forme el pelo del cráneo o el vello abdominal.
176.Pueden ser pezones supernumerarios situados a lo largo de los extremos caudales de las líneas mamarias embrionarias.
177.En el embrión joven el tejido cerebral induce la formación de los elementos esqueléticos membranosos circundantes. Si falta una región importante del cerebro, la interacción inductiva no tiene lugar.
10. En experimentos que comprenden el uso del marcador nuclear de la codorniz, se injertaron somitas de codorniz en lugar de los somitas originales en embriones de pollo. Los músculos de los miembros en desarrollo contenían núcleos de codorniz y no de pollo.

CAPÍTULO 9

Caso clínico

A nivel descriptivo, la asimetría en espejo del pie y los dedos duplicados es un ejemplo clásico de la regla de Bateson de la simetría de las estructuras duplicadas (pág. 54). La mejor explicación para esta malformación sería la presencia de una zona de actividad polarizante duplicada (ZAP) en el borde anterior del miembro afectado. A través de las acciones del *sonic hedgehog,* segregado por la ZAP duplicada, un segundo gradiente de actividad morfogenética podría haber instruido al me-sodermo anterior de la yema de la pierna para que formase un juego adicional de estructuras posteriores. Este raro defecto en los seres humanos se semeja casi exactamente a la formación de estructuras supernumerarias del ala producidas en los experimentos de injerto de la ZAP en pollos (figura 9-14), y el posible mecanismo de la duplicación se ilustra en la figura 9-21 B.

Preguntas de repaso

178.B
179.D
180.A
181.C
182.E
183.D
184.Un desgarro en el amnios durante la obtención de una biopsia de la vellosidad coriónica podría haber producido una banda amniótica envuelta alrededor de los dedos que habría estrangulado su irrigación sanguínea, haciendo que las puntas de éstos degenerasen y se cayesen.

185.Es poco probable que este defecto guarde relación con el procedimiento de amniocentesis porque la morfología de los dedos está bien establecida para el momento en que se realiza este procedimiento (casi siempre alrededor de las 15 a 16 semanas). La causa más probable es una mutación genética.

186.Las células formadoras de músculo tienen su origen en los somitas.

10. Es probable que la causa inmediata sea la ausencia de la muerte celular programada en el mesodermo interdigital. La causa del trastorno en la muerte celular todavía no se conoce.

CAPÍTULO 10

Caso clínico

Los problemas más inmediatos son la cirugía para tratar 1) la médula espinal abierta y 2) el desarrollo de la hidrocefalia. La cirugía para la raquisquisis debe dirigirse en primera Instancia al cierre de la lesión abierta para evitar la infección e impedir el escape de líquido cefalorraquídeo. Más adelante, es probable que se necesite cirugía para los problemas asociados con la tracción sobre la médula espinal y los nervios a medida que el niño crece. La hidrocefalia suele tratarse con la implantación de una derivación para conducir el exceso de líquido cefalorraquídeo desde el sistema ventricular del cerebro. Debe mantenerse la permeabilidad de la derivación.

Además de la cirugía, el bebé sufrirá numerosos problemas asociados con la alteración de la función de los nervios raquídeos inferiores. La alteración de la función vesical es frecuente en estos bebés, así como el deterioro de la movilidad de las extremidades inferiores. La infección es una amenaza constante a causa del problema tanto con la contención como con la circulación del líquido cefalorraquídeo a nivel de la lesión medular. Los niños afectados por las distintas formas de espina bífida suelen requerir fisioterapia específica para los distintos problemas. La obstrucción de la derivación del sistema ventricular es una amenaza recurrente. En este paciente el adelgazamiento de las paredes del cerebro indica que el propio tejido cerebral se ha visto afectado. Otro componente del problema se manifiesta en la existencia de algunos problemas de retraso mental, con las consiguientes dificultades en cuanto a educación y socialización.

En resumen, incluso los casos relativamente simples de espina bífida suponen muchos problemas crónicos. Los costes totales médicos anuales, de rehabilitación y de educación que implica el tratamiento de un Individuo suelen ser muy altos. Además, hay que tener en cuenta el estrés a que está sometida la familia, que se enfrenta a la continua necesidad de cuidados que tiene el Individuo afectado. Existe una frecuencia considerablemente más elevada de la normal de divorcios entre los padres de niños con problemas crónicos como resultado de malformaciones congénitas. Es Importante una fuerte red de apoyo para tratar con éxito a niños afectados por problemas de espina bífida.

Preguntas de repaso

187.E
188.A
189.D
190.B
191.D
192.C
193.C
194.B

9. El megacolon congénito (enfermedad de Hirschsprung), en el cual un segmento del intestino grueso se desarrolla sin ganglios parasimpáticos. El contenido Intestinal no puede desplazarse activamente a través de un segmento agangliónico. 10. Los nervios serían hipoplásicos (mucho más pequeños de lo normal) y la médula espinal sería más delgada en el área de la cual se originan los nervios que van al miembro afectado. La causa probable es la excesiva muerte neuronal secundaria a la ausencia de un órgano terminal para muchos de los axones que normalmente inervan el miembro.

CAPÍTULO 11

Caso clínico

Debido al diagnóstico de inmunodeficiencla unido al defecto del tracto de salida del corazón del bebé, el diagnóstico diferencial del pediatra incluyó el síndrome de DiGeorge. Esto se confirmó cuando se encontró que los niveles sanguíneos de hormona pa-ratiroidea estaban bajos. La causa del problema del bebé probablemente se remonta a la cuarta semana de embarazo o quizás antes, cuando la cresta neural craneal que abastece de células al tracto de salida del corazón y a la faringe estaba migrando o preparándose para mlgrar hacia las regiones afectadas.

Preguntas de repaso

195.E
196.B
197.C
198.D
199.A
200.B
201.C
202.D

203.A lo largo de la médula espinal, las células que migran de la cresta neural se dirigen a la región esclerotómica de los somitas y se excluyen de la mitad posterior. El resultado es la formación de un par de ganglios para cada segmento vertebral y un espacio entre los ganglios de la región cráneo-caudal.

10. Las células de la cresta craneal pueden formar elementos esqueléticos; las células de la cresta del tronco no pueden hacerlo. Las células migratorias de la cresta neural craneal tienen más Información morfogenética codificada en ellas que las de la cresta troncal (por ejemplo, los niveles craneocaudales se especifican en la cresta neural, en tanto que no están fijados en las células de la cresta truncal). Las células de la cresta craneal forman grandes cantidades de la dermis, mientras que las del tronco no lo hacen.

CAPÍTULO 12

Caso clínico

El denominador embriológico común es un déficit en la cresta neural asociado con el primer arco branquial. El primer arco da lugar a la mandíbula, a gran parte del complejo del oído interno y a una parte importante del oído externo. Debido a la asociación estadística entre las anomalías del oído externo y defectos renales, el médico deseaba estar seguro de que no había anomalías subyacentes del sistema urinario.

Preguntas de repaso

204.D
205.B
206.A

207.D
208.C
209.El coloboma del iris tiene su origen en la falta de cierre de la fisura coroidea durante la sexta semana del embarazo. Puesto que el área del déficit permanece abierta cuando el resto del iris se contrae como respuesta a la luz brillante el defecto puede permitir que entre una cantidad excesiva e indeseada de luz al ojo.
210.Algunas de las secreciones de las glándulas lacrimales entran a los conductos nasolacrimales, que llevan el líquido lacrimal hacia la cavidad nasal.
211.Ácido hialurónico. La migración de las células de la cresta neural hacia la córnea en desarrollo se produce durante un período en el cual se han secretado grandes cantidades de ácido hialurónico en el estroma corneal primario.
212.Durante el período fetal la cavidad del oído medio está llena de tejido conectivo laxo que amortigua las acciones de los huesecillos. Después del nacimiento el tejido conectivo se reabsorbe.
10. Como ocurre con la mandíbula, gran parte del oído externo proviene del tejido del primer arco que bordea la primera hendidura faríngea.

CAPÍTULO 13

Caso clínico

La mujer tenía un adenoma tiroideo secretor de hormonas, responsable de los síntomas del hipertiroidismo. Dado que la radioactividad estaba concentrada en la base de la lengua, su localización sugirió que el tumor se formó dentro de un resto de tejido tiroideo que se quedó atrás al comienzo del trayecto migratorio del tejido tiroideo desde su punto de origen en la línea media de la base de la futura lengua.

Preguntas de repaso

213.B
214.B
215.C
216.E
217.A
218.Una opción es el acné simple. Otra posibilidad más importante es un quiste branquial. Éstos suelen localizarse a lo largo del borde anterior del músculo estemocleidomastoi-deo. Una posible razón para su manifestación tardía es que las mismas situaciones que provocaron el acné del niño causaron una reacción simultánea en la epidermis que tapiza el quiste.
219.Primero, hay que extirpar todo el epitelio de revestimiento del quiste, o los restos pueden volver a formar un nuevo quiste, con la reaparición de los síntomas. El cirujano también debe determinar que el quiste esta aislado y no está conectado con la faringe a través de un seno, que podría ser el resultado de la persistencia comunmente de la correspondiente bolsa faríngea.
220.Algunas de las secreciones de las glándulas lacrimales entran a los conductos nasolacrimales, que llevan el líquido hacia la cavidad nasal.
221.Hacia las diez semanas todos los procesos de fusión de los primordios faciales ya están completos. La causa de los defectos pueden atribuirse casi con toda seguridad a algo que influyó sobre el embrión mucho antes de la época en que se inició la terapia anticonvulsionante, probablemente antes del séptimo mes del embarazo.
10. Estos defectos podrían ser la manifestación del síndrome de alcohol fetal. Representarían una forma relativamente leve de holoprosencefalia, que en este caso estaría relacio-

nada con la formación defectuosa del prosencéfalo. El defecto del olfato y el de la estructura del labio superior pueden ser efectos secundarios de un defecto primario en la formación inicial del prosencéfalo.

CAPÍTULO 14

Caso clínico

La niña tenía un divertículo de Meckel que contenía tejido endometrial ectópico. Cuando tenía el período menstrual, la reacción del tejido endometrial ectópico causaba los cólicos abdominales. Después de la cirugía los síntomas desaparecieron.

Preguntas de repaso

222. E
223. A
224. C
225. C
226. B
227. A
228. Atresia esofágica o fístula traqueoesofágica. En la primera, la leche llena el saco esofágico ciego y luego se introduce a la tráquea a través del orificio laríngeo. En la última, la leche puede pasar directamente desde el esófago a la tráquea dependiendo del tipo de fístula.
229. Estenosis congénita del píloro. El vómito en proyectil es un síntoma frecuente de esta afección, y la palpación de la oliva pilórica del estómago confirmó el diagnóstico.
230. El diagnóstico más probable es una fístula del conducto vi-telino que conecta el intestino medio con el ombligo. Esto permite que parte del contenido del intestino delgado salga a través del ombligo. Otra posibilidad es la fístula del uraco (capítulo 15), que conecta la vejiga con el ombligo a través de un conducto alantoideo persistente. Sin embargo, en este caso el líquido que escapa sería orina y probablemente no estaría acompañado de moco.

10. Ano imperforado. Cuando el médico examina a un recién nacido, debe asegurarse de que existe el orificio anal.

CAPÍTULO 15

Caso clínico

231. Para que el diagnóstico mediante la prueba de cromatina fuese el de un varón, ninguna de las células examinadas debería haber mostrado corpúsculos de Barr (cromosomas X condensados).
232. La causa más probable del fenotipo femenino es la falta de receptores de testosterona (síndrome de insensibilidad a los andrógenos).
233. Sus gónadas serían masculinas (testículos internos). Dado que en el embrión sus testículos produjeron sustancia anti-mülleriana, sus conductos paramesonéfricos involuciona-ron hasta desaparecer. De allí que no se formaran el útero, las trompas de Falopio ni el tercio superior de la vagina. Ésta, por supuesto, también es la causa de la amenorrea, aunque este síntoma es frecuente en las mujeres atletas de alta competición. Aunque sus testículos producen testosterona en abundancia, la falta de receptores da como resultado la falta de diferenciación de las estructuras de los conductos de los genitales masculinos y la de los genitales externos que normalmente dependen de la testosterona.

Preguntas de repaso

234. A
235. D
236. B

237.A
238.A
239.D
240.B
241.La causa más probable es una fístula del uraco que conecta la vejiga con el ombligo y permite que salga la orina. La razón es la persistencia de la luz de la parte dlstal de la alantoides.
242.Agenesia renal bilateral. La primera clave fue la escasa ganancia de peso de la madre, que podría haber sido el resultado del oligohidramnios (aunque ésta no es la única causa del bajo aumento de peso durante el embarazo). La apariencia del bebé mostraba muchas de las características del síndrome de Potter, causado por las presiones Intrauterinas sobre el feto cuando la cantidad de líquido es muy baja.
10. En el desarrollo normal los extremos caudales de los conductos paramesonéfricos se dirigen hacia la línea media y se fusionan. En el caso de este paciente el punto de la fusión probablemente se realizó en una localización más caudal de lo normal. Esta afección no es incompatible con un embarazo y un parto normales, aunque en algunos casos pueden presentarse dolor o problemas con el parto.

CAPÍTULO 16

Caso clínico

El médico sospechaba una coartación alta de la aorta con un *ductus* arterioso permeable acompañante. Tanto en las coartaciones altas como en las bajas de la aorta, con frecuencia el pulso de la parte baja del cuerpo está reducido. La cianosis de los pies era el resultado de la entrada de sangre venosa en la circulación sistémica a través del *ductus* arterioso permeable.

Preguntas de repaso

A
D
C
D
E
A
C

El médico sospechó que el niño tenía un doble arco aórtico o un cayado aórtico derecho, cualquiera de los cuales puede causar disfagia durante la infancia, en especial cuando se están presentando los brotes de crecimiento. Otra posibilidad de una disfagia de causa embriológica es la estenosis esofágica.

Para poder sobrevivir, el Individuo afectado por este defecto debe tener un medio para drenar la sangre que entra en la aurícula izquierda y un medio para lograr que entre sangre al ventrículo izquierdo o a la circulación sistémica. Una combinación compensatoria es el defecto del tabique auricular, que permite que la sangre escape de la aurícula derecha, y un defecto asociado del tabique ventricular, que permite que la sangre del ventrículo derecho pase hacia el izquierdo. Un *ductus* arterioso persistente sumado a los dos primeros defectos compensatorios también ayudaría a equilibrar la circulación añadiendo sangre al lado sistémi-co de la circulación. No obstante, esto no sería muy útil en el sentido fisiológico, porque la sangre añadida seria no oxigenada que entraría a la aorta desde la arteria pulmonar. 10. Persistencia del segmento caudal de la vena supracardinal izquierda. Normalmente el segmento caudal de la vena supracardinal Izquierda persiste y al final se incorpora a la vena cava inferior, y el segmento correspondiente de la vena supracardinal izquierda desaparece (figura 16-9). Existen grandes variaciones en los patrones anómalos de las venas abdominales.

CAPÍTULO 17

Caso clínico

Posiblemente el feto tenía una obstrucción del tracto urinario inferior (quizás válvulas uretrales) que provocan la megavejiga (figura 17-15). Esta afección se trata insertando una derivación en la vejiga que permite que la orina salga hacia el líquido amnióti-co. Si la derivación funciona durante el resto del embarazo, el problema real del tracto de salida de la orina puede tratarse con cirugía posparto. La colocación de derivaciones en la vejiga fetal es uno de las intervenciones intrauterinas con mejores resultados que se practican en la actualidad.

Preguntas de repaso

243.C
244.A
245.B
246.E
247.B
248.D
249.Enfermedad de la membrana hialina del recién nacido. Si el bebé nació pretérmino, los pulmones fetales no habían producido surfactante en cantidad suficiente para soportar la respiración normal.
250.Esta afección es el resultado de la persistencia de un conducto venoso permeable y de la vena umbilical. Cuando el individuo puja, estos vasos y las pequeñas ramas que irradian a partir del área umbilical se llenan de sangre venosa. Esto recuerda la cabeza de la Medusa, que tenía serpientes en lugar de cabellos.
251.Una explicación sencilla es que con el continuo crecimiento del feto las extremidades quedan tan apretadas en el útero que queda poco espacio para el movimiento.
10. Técnicas más modernas de diagnóstico por la imagen, como la ecografía, que permiten hacer diagnósticos más exactos *in útero* de las malformaciones congénitas; reconocimiento de los extraordinarios poderes curativos del feto; mejora de las técnicas quirúrgicas intra y extrauterinas, algunas asistidas con guía ecográfica, que permite realizar cirugías directas en el feto; y el aumento de la capacidad de prever o prevenir el parto prematuro después de la cirugía uterina.

índice

A
Aberraciones cromosómicas
  en los abortos, 56
  estructura cromosómica anómala, *140,* 141
  mola hidatidiforme, 128
  número anormal, 138-140, 140t
trastornos de la meiosis que tienen como resultado, 8-9 Ablación, experimento de, 49, *48*
Abortifacientes, 142 Aborto espontáneo, 56
Acero, factor, 378 Acetilcolina, 228, 257
  receptor de, 228 Acetilcolinesterasa, 228
Ácido desoxirribonucleico, factores reguladores
  miogénicos y, 178
  ratones transgénicos y, 50
síntesis cerca de la membrana limitante externa,
215,217 Ácido D-glucurónico, 64 Ácido fólico
  antagonistas del, 142
  deficiencia de, 134
Ácido hialurónico
  en la corona radiada, 30
  inhibición de la vasculogénesis del
    mesodermo de la yema de la extremidad, 208
  producción epiblástica de, 64
  síntesis por el endotelio corneal, 274 Ácido
ribonucleico mensajero, en los hepatocitos,
  340
  proceso meiótico y, 5
  protaminas, 13 Ácido siálico de carga negativa,
grupos de, 73 Ácidos grasos libres, transferencia
placentaria de,
  122 Ácigos, vena, *410,*
411 Acino, 342
Acondroplasia
  edad materna y, *135*
  mutación genética en, 140t
Acrania, 173 Acrosina, 32

Las referencias de las páginas en *cursiva* indican figuras; las referencias de las páginas seguidas de la letra *t* indican tablas.

Acrosoma, 13,*14,* 31
Actina, 176,227
Activador de la transcripción El2, 179, *179,* contraportada Activina, 12, 85t, guarda anterior
  asimetría estructural del cuerpo y, 73
  inducción mesodérmica y, 70
  naturaleza química y función, 19
Adenohipófisis, 17,241
Adherones, 413
Adición, experimento de, *48,* 49
Adrenalina, 462 Adrenérgico,
término, 230 Afaquia, 146
Agenesia
  del oído externo, 289
  renal, 113, 146, 371-372, *371, 372*
  vaginal, 393
Agnatia, 317
Agua, transferencia placentaria de, 122
Alantoides, 104, 112, *325, 368*
Albinismo, 140t, 154 Alcohol, 142t,
143, *143* Aleta nasal, 297 Alfa, célula,
344 Alfa-actina, 70 Alfa-actina
cardíaca, 185 Alfa-6-beta, integrina,
32 Alfacristalinas, 273
Alfafetoproteína, 113, 249, 458
Alfalactalbúmina, 160 5-alfa-reductasa, 383 Alquiler de vientre, 37
Alvéolo, 348 Amacrina, célula, 277
Ambiente
  conos de crecimiento y, 227
  diferenciación de las células de la cresta neural
    y, 256
  génesis de los defectos congénitos, 134
malformaciones congénitas y, 141-145
infecciones maternas, 141 teratógenos
químicos, 141-144, 142t Amelia, 132,190,
190 Ameloblasto, *305,* 307 Amelogénesis
imperfecta, 310 Amelogenina, 311

Amígdalas palatinas, 313
Aminoácidos, transferencia placentaria de, 121-123 Aminopterina, 142,
142t Amniocentesis, 113,458
Amniografía, 456 Amnios,
62, 110-111, *111* Ámpula
uterina, *16* Amputación
intrauterina, 211 Anafase, 4, 5
Anastomosis braquiocefálica izquierda, *410, 411*
Anastomosis ilíaca, *410* Anastomosis
intersubeardinal, *409, 410* Anclaje, vellosidad,
114, *114* Andrógenos
  derivados de la teca, 12
  efectos teratogénicos de los, 137t, 142t
Andrógenos, insensibilidad a los, 161, *162*
Andrógenos, proteína fijadora de, 22
Androstenediona, 17 Anencefalia, 113,
134, *135,* 173 Aneuploidía, 8, 138
Angelman, síndrome de, 45 Angioblasto,
402 Angiogénesis, factor de, 11, 402
Angioma de la piel, 163 Angiopoyetina-1,
402, guarda anterior Aniridia, 140t Ano,
390-391
  imperforado, 338, *338*
Anoftalmia, 233, 269, 282
  congénita, 233 Anquiloglosia, 318
Anteflexión de la cabeza, 451 Antibióticos, 144
Anticoagulantes, 142t Anticonvulsionantes,
142 Anticuerpo anti-Rh, 123 Anticuerpos,
transferencia placentaria de, 123 Antígeno, 125
Antígeno H-Y, 376 Antineoplásicos, agentes,
142-143 Antitiroideos, medicamentos, 142t
Antro, 11
Aorta, coartación de la, 438-439
Aparato olfatorio, 300-302, *302*
Apéndice vermiforme, 331

Apéndice, *328, 329*
Apéndices derivados, 158-163
glándulas mamarias, 160-163, *162, 163*
pelo, 159-160,759 Apert, síndrome de, 135
Apertura de la boca, 451 Apical, cresta
ectodérmica, 164, 192, *194, 200* Apnea fetal, 450
Apófisis odontoide, 169 Apoptosis, 229
desarrollo de los dedos y, 195
epidermis y, 152
luteólisis y, 29 Aracnoides,
capa, 242 Árbol bronquial, 344,
346, 349 Arco aórtico, 403-405,
404t, *403*
anomalías del, *435,* 436
arco branquial y, 313
migración de las células de la cresta neural craneal y, 263, *263* Arco branquial, 174, 294
hioideo, 313
III y IV, 313 Arco circulatorio
intraembrionario, 105 Arco neural, 167
Arco onfaloentérico, 105 Archicórtex,
240 Arginina vasoprcsina, 462
Aritenoides, cartílago, 344 Aritenoides,
engrosamientos, 344 Arlequín, feto,
163 Arnold-Chiari, malformación de,
241 Aromatasa, 12 Arrugas, 329
Arteria
axial, 210
axilar, 210
basilar, 406, *407*
carótida
común, *407*
externa, *403,* 405, *407*
interna, 407
central de la retina, 280
cerebelosa anterioinferior, 407
cerebral
anterior, *407*
media, *407*
comunicante anterior, *407*
dorsal
aórtica, *406*
intersegmentaria, 405
gonadal, *406*
hialoidea, 270, *271,* 280, *281*
intercostal, *406*
interósea, 209
mediana, *210*
mesentérica inferior, *328*
oftálmica, *407*
segmentaria lateral, *405, 406,* 406t
tricuspídea, *429,* 429-430
Arterias
arcos aórticos y sus derivados, 403-405, 406t
arterias coronarias, 407
coronarias, 407
de la cabeza, 405-406, *407*
desarrollo de las, 403-407
en el brazo, 208, *210*
ilíacas, 405
ramas principales de la aorta, 405, 406t
Articulación, formación de la, 203, *206* Asa de
Henle, 365, 454 Asas del corazón, formación de
las, 411-412, *415,*
416 Asimetría corporal, base molecular para,
73, *73*
inversión de, 145 Asimetría en las asas
del corazón, 411-412
base molecular para, 73, *73*
inversión de, 145 Asimetría
izquierda-derecha, 73, *73* Asta
dorsal, 220
intermedia, 230
lateral, 220
Astigmatismo, 276
Atavismo, 146
Atlas, 168,765
Atresia, 3
anal, 141, 338, 339
biliar, 343
del intestino posterior, 339, *339*
del oído externo, 289
duodenal, 336
esofágica, 130, 330
intestinal, 337
mitral, 430
pulmonar, 433
traqueal y pulmonar, 348
tricuspidea, *429,* 429-430
Atresia de la aorta, *433, 434,* 433
circulación fetal y, 424-426, *424*
coartación de, 438-439, *439*
estenosis de, 433-435, *434*
ramas principales de, 405, 406t
Aurícula
circulación fetal y, 424-426
división de, 0415-418
formación de las asas cardíacas y, 411-412
separación del ventrículo, 414-415
tabicación aurículo-ventricular del corazón, 414-415 Aurícula común, 428 Ausencia de fusión
esternal, 355, *355* Autodiferenciación, sistema
de, 190 Axón, 226
comisural, 220
diferenciación retiniana y, 277
motor, 205
olfatorio, 302
patrones y mecanismos del crecimiento de las neuronas, 226
rápido, 228
rombómeros y, 221
sensitivo, 206

B
Banda amniótica, *145*
Barr, corpúsculo de, 45
Barrera hematotesticular, 7, 13
Barrera inmunológica decidual, 125
Basal, temperatura corporal, ovulación y, 20
Base del cráneo, 171
Basílica, vena, *208*
Bastones, 276
Bateson, regla de, 54, 73, 145
Bazo, 329
Beckwith-Wiedemann, síndrome de, 45
Beta, célula, 344
Betacristalinas, 271
BF-2, factor de transcripción, 364, guarda anterior
Bicéfalo, 159
Bicorne, útero, *393*
Bicúspide, válvula, 415
Bilirrubina, 122
Bilis, 340
Biología molecular, de la segmentación, 43-46, *44*
de la asimetría izquierda-derecha, 73, *73*
de la gastrulación, *71,* 71-72, *72*
establecimiento del plan corporal básico del embrión, 78-87 factores de transcripción en, 81,
8 lt, *81, 82,*
84 moléculas de activación en, 85-86, 85t, 86t
moléculas receptoras en, 86 moléculas y
morfología en, 87 transducción de señales en, 86
Biopsia, vellosidad coriónica, 128 Bipotencial,
célula progenitora, 216, 260 Blanca, sustancia
fibras nerviosas mielinizadas en, 226
histogénesis en el interior del sistema nervioso central, 232-233, *234*
zona marginal y, 219 Blanco, ramo
comunicante, 230 Blastema
metanefrogénico, *362,* 363 Blastocele,
42 Blastocisto, 42, *41*
embarazo ectópico y, 58
gemelos siameses y, 52
introducción de células progenitoras derivadas del embrión en, 50
principales tejidos extraembrionarios y, *63*
rompimiento de la zona pelúcida, 55
Blastocisto, cavidad del, 57
Blastómero, 40, *41*
experimentos de adición y deleción en, *48,* 49
propiedades reguladoras de, 47
síntesis del ácido ribonucleico y, 43
Bloqueo rápido de la polispermia, 32 BMP;
véase Proteína morfogenética ósea Bolsa de
Fabricio, 315 Bolsa epiloica, 326, *329*
Bostezo, 451,452 Botella, célula en, 64, *67*
Bowman, membrana de, 275 Bradicardia,
444 Braquial, arteria, *210* Braquiocefálica,
vena, 411 Braquipodismo, 203 Braquiuria,
72 *Brevicollis,* 168 Bronquiolo, 349
Brunner, glándula de, 453 Bulbo
olfatorio, 240
piloso, 159
raquídeo, 234-235, *236 Bulbus*
corάis, 412, *415 Burst Promoting*
activity hormone, 399

C
C, célula, 314
Cabeza, 292-323
  anomalías de la faringe y los arcos branquiales, *316,* 316-318, *317, 318*
  arcos branquiales, 312-313, *312*
  arterias de, 405-406, *407*
  anteflexión de la, 451, *452*
  bolsas faríngeas, 313-314, *314*
  cara y mandíbulas, 295-298, *297, 298*
  craneal cresta neural y, 260
  desarrollo de las arterias, 405-406, *407*
  desarrollo inicial de, 292-293, *294, 295*
  dientes, 304-307, 311, *306, 3071*
  estructuras de la línea media que surge de la faringe, *314,* 315
  genes Lim y, 72, *72*
  glándulas salivales, 303, *302*
  hendiduras branquiales, 313, *314*
  lengua, 315, 320-321,520
  malformaciones de la cara y la región oral, *308,* 308-310,309, *310*
  músculos de, 184
  nariz y aparato olfatorio, 300-302, *302*
  organización fundamental de la región faríngea, 294-295, *296*
  paladar, 298-300, *300, 301, 302*
  timo y órganos linfoides, 315, *319*
  venas principales, 411
  retroflexión de la, 451, *452*
  rotación de la, 451, *452* Cabeza-
a-cabeza, fusión, 52, *52* Café con
leche, mancha, 265 Calcio
  bloqueo lento a la polispermia y, 32
en la función de las moléculas de adhesión
celular,76, *76* Calcitonina, 314 Cáliz, 366
  mayor, *368*
  menor, *368* CAM; *véase* Moléculas de
adhesión celular Cámara a cámara,
cortocircuito, 427-430
  atresia mitral, 430
  atresia tricuspídea, 429-430
  canal aurículo-ventricular persistente, 429
  defecto del tabique interventricular, 427, 429
  defectos del tabique interauricular, 427-429
Campana, etapa de, en el desarrollo de los
dientes, 306 Campo morfogenético, 147-148
Campos defectuosos en las malformaciones congénitas, 147-148 Canal aurículo-ventricular, 419
Canal central, 218,*218* Canal nasoóptico, 297
Canal neurentérico, 67, *68* Capa basal
  de la cresta ectodérmica apical, 192
  de la epidermis, 152, *153*
  del endometrio, 16
  formación de las glándulas salivales, 303
  túbulo renal y, 364 Capa de
fibras nerviosas, 277 Capa
funcional, del endometrio, 16
Capa germinal ectodérmica, desarrollo de la cresta neural y, 92, 90
  neurulación en, 87-88
  plácodas sensoriales e inducción secundaria en la región craneal, 92, *90*
  segmentación del tubo neural, 89-91, *89*
Capa germinal endodérmica, 102-105, *101*
Capa nuclear interna, 277 Capa plexiforme
interna, 277 Capa terminal, 239, *244*
Capacitación de los espermatozoides, 29
Capacitación, reacción de, 14 Capas
germinales, 62-76
  aspectos moleculares de la gastrulación *71,* 71-72, *72*
  base molecular para la asimetría izquierda-derecha, 70, *70*
  defectos en las malformaciones congénitas, 147
  derivados de, 106-107,706
  etapa del embrión bilaminar, 62-63
  formación inicial de la placa neural, 70, 72
  inducción mesodérmica, 70, *70*
  inducción neural, 67-69, *69*
  moléculas de adhesión celular, 72-73
  notocorda y lámina procordal, 67, *68*
  regresión de la estría primitiva, 65
  tres capas germinales del embrión, 63-65
Capas germinales, de la epidermis, 152
Cápsula citotrofoblástica, 114, 125 Cápsula
glomerular, 361 Cara, 295-310
  de los dientes, 304-311, *304, 306,* 307t
  del embrión de cuatro semanas, *103*
  distribución de la cresta neural en, 265, *264*
  glándulas salivales, 303, *303*
  malformaciones de la, *308,* 308-310, *309, 310*
  mandíbulas, 295-298, *297, 298*
  nariz y aparato olfatorio, 300-302, *302*
  paladar, 298-300, *300, 301, 302*
Cariotipo, 147 Cartílago tiroides,
344 Caseína, 163 Catarata
congénita, 282 Catarata, 282
Catecolaminas, 260 Cauda equina,
234 Caudal, intestino, 327 Cavidad
amniótica, *57,* 62 Cavidad
coriónica, 114 Cavidad del oído
medio, 284 Cavidades corporales,
352-358
  formación de la cavidad celómica única y el mesenterio 352
  formación del diafragma, 354, 358
  formación del tabique transverso y los canales pleurales, 352-354
  malformaciones de, 355-357, *355, 356, 357*
Cavitación, 42, 88
  cavidad amniótica primordial y, 62
Cayado de la aorta doble, 436, *436*
Cefálica, vena, 208 Celoma
extraembrionario, *57,* 96 Celoma
intraembrionario, 96, *350,* 352 Celoma,
96, 350 Célula
  precursora derivada del embrión, 50
  cromafln, 260
  de la granulosa, 11,//
    célula de Sertoli *versus,* 21t
    interacciones endocrinas en, // de
  revestimiento endotelial, 102
  decidual, 56, 115 endocrina, 258
  endotelial, aurículo-ventricular, 413-414
  ependimaria, 218 epitelial, 344 folicular,
  11 ganglionar, 277, *278* germinal
    aumento del número por mitosis, 2-3, *4*
    etapas principales de la meiosis, 3-5, *5*
    origen y migración de, 2
  glial radial, 218, 232,234
  hija, 4
  horizontal, 277 luteínica de la
  granulosa, 29 madre
  pluripotencial, 216 madre
  hematopoyética, 398
  mesenquimatosa
    desarrollo esquelético y, 165, *166*
    desarrollo temprano de la cabeza, 292
    diferenciación en cartílago, 202
    formación de las extremidades y, 189, *189*
    origen de la dermis, 157-158
  siembra de los cojinetes endocárdicos por la,
  413-414,477 mioepitelial, 163 miogénica
    musculatura de las extremidades y, 203-205
    origen del músculo esquelético, 175
  neuroepitelial, 216, 2/7 principal, 453
  progenitora
    determinada, 398
    epitelial, 332, *334*
    glial, 218
    linfoide, 398
    mieloide, 398
    neuronal, 218
Células
de Leydig, factor estimulante de las, 21 de
microglía, 218 ganglionares, capa de, 277
germinales migración de las, 2, *4,* 146
marcadas de inyección, 50 Cemento, 307
Centrómero, 4, 5 *Centrum,* 164
Cerberus, 90, guarda anterior
Cerebelo, 235 Cerebro
  conformación inicial del, 215, *215, 216*
  desarrollo de la función neural, 247 diencéfalo,
  236-238 formación de los ventrículos,
  meninges y líquido cefalorraquídeo, 240-242
  formación y segmentación del patrón cráneo-caudal, 221-225 linajes celulares en la
  histogénesis del, 216-218 malformaciones
  congénitas de, 249-251 mesencéfalo, 235, 238
  metencéfalo, 235, *238*

mielencéfalo, 234-235, *237*
organización fundamental en un corte transversal del tubo neural, 218-221
primeras etapas en la formación del, 87-88, *87*
principales arterias que irrigan el, *407*
segmentación del tubo neural, 89-91
susceptibilidad al desarrollo anormal, 136
telencéfalo, 238-240
Cérvix, 16
atresia del, *393*
transporte espermático a través del, 29
Cianosis, 438 Cianosis diferencial, 438
Ciclo celular, 42 Ciclo menstrual, 17,75,
19t Ciclopia, *146,* 148, 268 Ciego, 328-329
Cigotene, etapa, *5* Cigoto, 34
Cigotos, transferencia intratubárica de, 37
Cilios inmóviles, síndrome de, 27 Cinc,
dedo de, proteínas, 81, *81,* 81t Cintilla
gonadal, 392 Cintilla ovárica, 379
Circulación, 397-410
cambios al nacimiento, 461-462
desarrollo de las arterias, 403-407
arcos aórticos y sus derivados,
403-405, 404t arterias coronarias,
407 en el brazo, 206-209, *207, 208* en
la cabeza, 405-406, *407* ramas
principales de la aorta, 405, 406t
desarrollo de las venas, 407-408
cardinales, 408, 409 pulmonares,
408, 413 vitelinas y umbilicales,
408, 412
desarrollo en las extremidades, *207, 208,*
206-209
eritropoyesis, 399-401
fetal, 424-426, 444, 448, 449
formación del sistema circulatorio, 105-106,
108
formación del vaso sanguíneo, 101-102,
401-403
hematopoyesis embrionaria, 397-398
placentaria, 119-120,7/9
síntesis de hemoglobina, 401
Cirugía fetal abierta, 460 Cisterna
del quilo, 409 Citodiferenciación,
152 Citomegalovirus, 1411
Citotrofoblasto, *57,* 113
anclaje al epitelio endometrial, 55
coriocarcinoma y, 128
Clavícula, 170, *169*
Clítoris, 387, 394 Cloaca,
325
división de, 331, *332* C-met, molécula
receptora, 95, 203, 335,
guarda anterior
Coanas nasales, 301
Cocaína, 144
Cóccix, 167
Cóccix a cóccix, fusión, 52, *52*
Cóclea, 283
Cojinete aurículo-ventricular, 413, 418
Cojinete endocárdico, 414, 4/7 Cola,
pliegue de la, 102 Colagenasa, 25
Colágeno
dermis y, 157
formación de las glándulas salivales, 303
migración de las células de la cresta neural y, 256
ramificación pulmonar y, 346
Colículos inferiores, 235
Colinérgico
factor de diferenciación, 230
término, 230 Coloboma,
270 Coloboma del iris, 282,
282 Colon, 328, 331
ascendente, *328*
descendente, 328, 329
Columna
de células citotrofoblástica, 114
gris intermediolateral, 220
vertebral, región cervical de la, 166, *167*
Comisura anterior, 239 Comisura habenular, 240,
242 Compactación, fase de, 40 Condrocráneo,
171, 777, 292, 293 Condroitín sulfato,
proteoglicanos, 95, 256 Conducción del corazón,
sistema de, 185, 420-422 Conductillo eferente,
379, *380,* 384 Conducto
de Wirsung, 342
deferente, 28, 381t, 382, *383,* 384
endolinfático, 283
hialoideo, 280
mamario, 160
mesofrénico (de wollf), 361, 381, *382, 388*
mesonéfrico, 361, *368, 369,* 381, *382, 384, 386,*
388 anomalías del, 392 paranesonéfricos,
392
mülleriano, 381, *382*
nasolacrimal, 281, 297
onfalotérico, 102
vitelino, quiste, 336
Conductos
genitales, 392
sexuales indiferenciado, sistema de, 381-383, *382*
Conductos, colectores sistema de, 363-364
Conexina, 43, 433 Congelación
de embriones, 37
de espermatozoides, 36
Cono, 276
cono arterioso, 412, 415
Cono, tabique del, *418*
Contacto
atracción de, 227
repulsión de, 227 Copa óptica, 238, *269,* 269-
270, 277, 276-277, *277* Cópula, 315 Corazón,
410-424
absorción del seno venoso, 418
comienzo de la función, 422-424
cronograma del desarrollo normal y anormal, 425
feto, 444-449, *449*
formación de las asas de, 411-412, *415, 416*
formación de, 98, *98,* 100-101 inervación de,
420, 427 malformaciones de, 427-434
arteria subclavia derecha que nace del cayado
aórtico, *435,* 437 atresia mitral, 430
atresia tricuspídea, *429,* 429-430 canal
aurículo-ventricular persistente, *428,*
429-430 cayado aórtico derecho, *435,* 436
coartación de la aorta, 438-439, *439* defecto
del tabique interventricular, 430, *430* defectos
del tabique interauricular, *427,* 427-
428 del sistema linfático, 440 *ductus*
arterioso permeable, 438, *438* duplicación de
cayado aorta, *435,* 436, *436* estenosis
pulmonar y aórtica, *434,* 433-434,
434 interrupción del cayado
aórtico
izquierdo 437, *437* transposición de los
grandes vasos, 433 tronco arterioso persistente,
432, 432, *433* variaciones del las venas cavas,
440 migración de las células de la cresta
neural craneal y, *263,* 263
orígenes celulares de, 410-411
partición
aurículas, 415
aurículo-ventricular, *417,* 413-414 tracto de
salida, 420, *421, 422* separación de las
aurículas de los ventrículos,
414-415,475, *419* sistema de conducción
de, 420-422 susceptibilidad al desarrollo
anormal, 136 ventrículos, 418, 420, *420*
Cordamesodermo, 67 Cordina, 69, 214,
guarda anterior Cordones testiculares, *384*
Corioalantoidea, membrana, 275
Coriocarcinoma, 128 Corión, 112-125
circulación placentaria, 119-120, *119*
cordón umbilical, 117-119 estructura
de la vellosidad coriónica
madura, 121, 727,122 formación de las
vellosidades coriónicas,
113-115,7/4 formación y estructura de la
placenta madura,
116-120, 120t
frondoso, 116
inmunología placentaria, 124-125 liso,
116,7/5 relaciones macroscópicas de los
tejidos
coriónicos y deciduales, 115-116, *117* síntesis y
secreción de las hormonas placenta-rías, 123-124
transferencia placentaria, 121-123, 122 Córnea,
273-276 Cornetes nasales, 301 Corona radiada,
25, 30 Coronilla-rabadilla, longitud 447 *Corpus*
albicans, 29 Corte
coronal, 66

frontal, *66* medio-sagital, *66*
transversal, 66 Corteza cerebral,
232 Corticotropina coriónica,
123 Cortisol, 398
Cortocircuito en el corazón en desarrollo, 415
Costilla, 165-170, *165, 166, 167, 168, 169. 170*
accesoria, 169 bifurcadas, 169 Costillas
fusionadas, 169 Craneal, cresta neural, 260-265,
261, 262, 263, 264
síndrome de DiGcorgc y, 318 Cráneo,
170-174, *171, 172, 173, 174*
deformidades del, *173,* 173-174, *174*
fetal, 458, *458*
organización de los principales componentes del,
293-294, 294 Craneofaringioma, 238
Craneosinostosis, 173 Craneosquisis, 249
Creatinina, 122
Crecimiento de las yemas de las extremidades,
  191-201 cresta apical ectodérmica y, 192-194,
  193, 194 mesodermoy, 194-196, *194, 195, 196,*
  198, 199 modelo de control morfogenético,
  196-201,
    \9%200, 201, 202,203, 204 muerte celular y
  desarrollo de los dedos, 195-
196, *198* zona de actividad polarizante y señales
morfo-genéticas, 196,*199* Crecimiento, conos de,
227, *226* Crecimiento, factor-5 de diferenciación
del, 203,
  guarda anterior Crecimiento, proteínas
asociadas con el, 227 Cresta
epidérmica, 157 mesonefrica, 378 peri
faríngea, 263, *263* terminal, *419*
urogenital, 383 Cresta neural, *88,* 88, *90,*
92, 255-267 cardíaca, 420, 422
  células de la, que contribuyen a la parte ventral
    de la región faríngea, 292 ácido retinoico y,
    143 en el desarrollo del diente, 306 en la
    formación de las hojuelas valvulares,
      422 epidermis
    y, 152
    inervación de la extremidad y, 205-206
  craneal, 164, 260-265, *261, 262, 263, 264*
  diferenciación de las células de la cresta neural,
    230, 256-259, 258t fallo de la migración,
  146 migración de la cresta neural, 256, *256,*
  257 morfogénesis del tracto de salida del
  corazón,
    431 ncurocristopatías, 264-
  265 orígenes de, 255, *255*
  precursores de las neuronas posganglionares, 230
  primeras migraciones celulares y desplazamientos tisulares en la región craneofacial, 294
  relación con los pares craneales, 223, 223l

timo y, 315
  tronco, *259,* 259-260
Crestas genitales, 378
c-Ret molécula receptora, 363, guarda anterior
Cri du chai, síndrome de, 141 Cricoides,
cartílago, 344 Cripta intestinal, 332, *334*
Criptorquidia, 393 Cristalino, 270-273, *272-*
273, 274
  ácidos ribonucleicos mensajeros del, 271
  fibras del, 271, *272*
  núcleo del, 271, *274*
  sutura del, 271
  vesícula cristaliana, 270
Cromátide, 5 Cromosoma
  reducción en número por meiosis, 3-5
terminación de la meiosis y desarrollo de los
pronúcleos en el óvulo, 34 Cromosomas en
cepillo, 6 Crouzon, síndrome de, 140t, 174,*174*
Cuadrado, cartílago, 313, *312* Cuádruples, 52
Cuarta bolsa faríngea, 314 Cuarta capa germinal
del cuerpo, 92 Cuarto ventrículo, 234, *237. 245*
Cubital, arteria, 210 Cuello, 292-323
  anomalías de la faringe y los arcos branquiales,
    316, 316-318, *317, 318*
  arcos branquiales, 312-313, *312*
  bolsas faríngeas, 313-314, *314*
  cresta neural distribución en, 265, *264*
  desarrollo inicial de, 292-294, *294, 295*
  estructuras de la línea media que surge de la faringe, *314,* 315
  formación de la cara y las mandíbulas, 295-298,
    297, 298
  formación de la lengua, 315, 320-321, *320*
  formación de la nariz y el aparato olfatorio,
    300-302, *302*
  formación de las glándulas salivales, 303, *303*
  formación de los dientes, 304-307, 311, *306,*
    307t
  formación del paladar, 298-300, *300, 301, 302*
  hendiduras branquiales, 313, *314*
  malformaciones de la cara y la región oral, *308,*
    308-310, *309, 310*
  músculos de, 184
  organización fundamental de la región faríngea,
    294-295, *296*
  timo y órganos linfoides, 315, *319*
Cuerdas vocales, 344 Cuerpo
calloso, *242* Cuerpo ciliar, 278-280,
281 Cuerpo estriado, 238 Cuerpo
lúteo, 20
  formación y función del, 29-30
  regresión del, 21 Cumarínicos, anticoagulantes,
137t Cúmulos oophorus, 77, 12 Cúpula, etapa de,
en el desarrollo de los dientes,
  306 Curvatura cervical,
215 Charge, síndrome de,
265

D
Danforth, imitante de cola corta de, 95
Decidua
  basal, 115, 777
  capsular, 115, *117*
  parietal, 115, 7/7
Dedos
  crestas epidérmicas en, 157
  muerte celular en el desarrollo de, 195, *¡98*
Defecto de la pared ventral del cuerpo, 355, *355*
Defectos
  cianosantcs, 427
  no cianosantes, 427
Degeneración de las oogonias, 2
Deglución, 454, *456*
Dehidroepiandrosterona, 455
Deleción, *140,* 141
  cromosómica, 9
  experimento de, *48,* 49 Delgado,
intestino, 328, *329,* 452-453 Dendrita,
226 Dentina, 304, 307, 311
  fosfoproteína, 300
  osteocalcina, 307
Dcntinogéncsis imperfecta, 306
Depresión gástrica, 327
Derecha
  arteria subclavia que se desprende del cayado
    aórtico, 438, *438*
  vena braquiocefálica, 411
  vena cardíaca común, 411,416
  vena subclavia, *410*
  vena umbilical, *412*
  vena vitelina, *412* Derecho,
cayado aórtico, *435,* 436
Dermatoglifia, 156 Dermatoma,
182, 184 Dermomiotoma, 95, *93*
Desarrollo
  folicular, *6*
  potencial del, 48
Desarrollo anormal,
  del corazón, 425t
  diferenciación sexual y, 392
  mutaciones genéticas, 140t, 141
  número anormal de cromosomas y, 138-141,
    140t
  organogénesis y, 136
  patrones de, 137
  períodos de susceptibilidad a, 136t, 136
Desarrollo, trastornos del, 132-148
  ausencia de la muerte celular normal, 146
  campos defectuosos en, 147-148
  defectos de las capas germinales, 148
  defectos del receptor en, 147
  destrucción de estructuras ya formadas en, 146-
    147
  detención del desarrollo en, 146
  duplicaciones c inversión de la asimetría, 145
  efectos secundarios de otras alteraciones del desarrollo, 148
  factores ambientales en, 141-145
    infecciones maternas, 141
    teratógenos químicos, 141 -144
  factores físicos en, 144
  factores genéticos en, 138-141

anomalías en la estructura de los cromosomas,
141 mutaciones genéticas, 140t,141 número
anómalo de cromosomas, 138-140, 140t
factores maternos en, 144-145 factores
mecánicos en, 145 fallo
de fusión, 147
de la formación de estructuras tubulares, 146
en la migración, 146 hipoplasia e hipcrplasia,
147 interacciones tisulares inductivas
defectuosas,
145-146 patrones de desarrollo anormal, 137
períodos de susceptibilidad, 136, *136,* 137
problemas en la reabsorción de tejidos, 146
Descemet, membrana de, 275 Descenso
transabdominal, 384 Dcslaminación, 62
Desmocráneo, 292, 293 Desmosoma, *154*
Destino del desarrollo, 48 Destino determinado,
70
Destrucción de estructuras ya formadas, 146-147
Detención del desarrollo, 146 Determinación
axial, 190-191
d-Hand, factor de transcripción, **411,**
guarda anterior Diabetes materna, 144
Diacinesis, *5* Diafragma
formación del, 354, 358, *354*
malformaciones del, 355-357, *357*
Dicumarol, 142t Diencéfalo, 215, *215,*
216, 236-238
organización fundamental y controles del desarrollo del, 91 origen del ojo, 268 Diente
desarrollo del, 304-307, 311 erupción y
remplazo. 307t, 311 etapas de, 306-307, *305*
interacciones tisuares en, 307, *306* formación de
la dentina y el esmalte, 307, *3\\,305* yema del,
307 Dietilestilbestrol, 142t Difenilhidantoína,
142 Diferenciación, 70
células musculares cardiacas, 185 células
sanguíneas, 397, *398* de la epidermis, 154-
157, 154, 155, 156 de las células de la retina,
277 de las neuronas autónomas, 230-231 de
los acinos, 342, *342* de los túbulos renales,
365, *365* del intestino, *334,* 335 del músculo
esquelético, 175-180, *177* del ovario, 379-
381 del paladar, 300 del testículo, 378-379,
379)iGeorge, síndrome de, 263, 318
Digestivas, enzimas, 335
Dihidrotestosterona, 21, 386 Dilatador de
las pupilas, músculo, 279
Dincína, 73 Diploide, 2
Diplopodia, 195
Diplotene, etapa, *5,* 7
Disco
bi laminar, 62
intercalar, 186
intervertebral, 170 Disgenesia gonadal, 392
Disnea, duplicación de cayado de la aorta, 436
Disostosis
craneofacial, 140t
mandibulofacial, 316-317, *316*
Dispersión, factor de, 95, 203
Displasia
cleidocraneal, **170**
ectodérmica, 163
frontonasal, 265, 310, *310*
Distrofia muscular, 185
Distrofina, 185 Divertículo
deMeckel, 112
gigante, *338*
metanéfrico, 363, *368*
verdadero, 338 Diverticulos,
337, *338* Dividida, apófisis
xifoides, 169 División ecuacional,
4 Dolor
abdominal, embarazo ectópico y, 58
embarazo tubárico y, 59
Dominio
citoplásmico, 86
extracelular, de los receptores de superficie de
las células, 86 Dopamina, 17 Down, síndrome
de, 139, *139*
edad de los padres y, 134, *135*
dpp; *véase* Decapentapléjico
Drenaje fetal, 459
Drosophüa anleimapedia/bilhorax complejo, 81
Drosophila species, *78,* 79 *Ductus* arterioso,
404, *405, 449,* 462
circulación fetal y, 426 Ductus
venoso, 408, *409,* 412
circulación fetal y, 424, 425
esfínter fisiológico en, 425
Duchenne, distrofia muscular de, 185
Duodeno, 328, 343 Duplicación
entérica, 337
gástrica, 337
malformación por, 145
intestinal, 337, *337* peneana,
394 renal, 372 ureteral, 372
Duramadre, 242

E
E-box, 178
E-cadherina, 365, *367*
Ecografía
fetal, 450-452, 456, *456, 457*
observación de las estructuras morfológicas fetales, 147
Ectodcrmo, 62, 65
desarrollo del oído interno, 283 efecto
inhibitorio en la diferenciación del cartílago, 202
epidermis y, 152, *153* formación de la córnea,
273-276 formación de las extremidades y,
189-190, 194-195 glándula mamaria y,
161,762 inhibición de la vasculogénesis en el
mesoder-
mo de la yema de la extremidad, 208
interacciones dérmico/epidérmicas y, 157, *158*
origen del ojo, 268 pared de los vasos sanguíneos,
402 *Eclopia cordis,* 355, *355* Ectopía cruzada,
372 Ectópico, embarazo, 58-59 Edad, aumento del
número de células germinales relacionados con la,
2 oogénesis y desarrollo folicular y, 6 Edad
menstrual, 23 F.dinger-Westphal, núcleo de. 235
EGF; *véase Epidemial growth factor* Egr-1; *véase*
Early growth response-1
transcription factor c-l [and, factor de
transcripción, 411, guarda anterior Eje
anteroposterior, 191 Elastogéncsis, 420 Embarazo
abdominal, 59
cómo determinar la edad del, 23, *23*
ecografía durante el, 456 ectópico, *58,*
58-59, *59* preparación para la
gestación, 2-24 gametogénesis, 2-15;
véase también
Gamctogéncsis interacciones hormonales
que intervienen en
la reproducción en el varón, 21-22 tracto
reproductor femenino, 15-21 Embarazo
múltiple
implantación del embrión y, *51,* 51-54, *52, 53,*
54 placenta y membranas en, *125,* 125-129
Embrión, 2
capas germinales del, 62-76
aspectos moleculares de la gastrulación, 71-
72, *71, 72* base molecular para la asimetría
izquierda-derecha, 73, *73* etapa bilaminar,
62-63 formación inicial de la placa neural, 70,
72,
74 inducción mesodérmica, 70, *70*
inducción neural, 67-69 moléculas de
adhesión celular, 72-73, *76* notocorda y
lámina procordal, 6, *68* regresión de la
estría primitiva, 65, 67 tres capas
embrionarias, 63-67, *66* cavidades
corporales del, 352-358
cavidad eclómica única y mesenterio, 352
diafragma, 354, *358* malformaciones del, 355-
357 tabique transverso y canales pleurales 352-
354 cresta neural de, 255-265 craneal, 260-265

diferenciación de las células de la cresta neural, 256-259
migración de las células de la cresta
neural, 256, *255*
neurocristopatías, 265
orígenes de, 255, *255*
tronco, 259-260, *259* desarrollo de la cabeza
y el cuello, *292-321*
anomalías de la faringe y los arcos braquiales, 316-318, *316, 317, 318*
arcos branquiales, 312-313
bolsas faríngeas, 313-314
cara y mandíbula, 295-298
cresta neural craneal y, 260
desarrollo inicial de, 292-295
dientes, 304-311,304
estructuras de la línea media que surgen de la faringe, *314,* 315
glándulas salivales, 303, *303*
lengua, 315, 320-321
Lim-1, gen y, 72, *72*
malformaciones de la cara y la región oral, 308-310, *308,309,310*
músculos de, 184
nariz y aparato olfatorio, 300-302
organización fundamental de la región faríngea, 295-295
paladar, 298-300, *300, 301*
timo y órganos linfoides, 315, *319*
desarrollo de las extremidades en, *189-211*
comienzo de, 189-190, *189*
cresta ectodérmica apical y, 192-194, *193, 194*
esqueleto, 201-203, *202*
inervación, 205-206
mesodermo y, 194-196
modelo de control morfogenético, 196-201, *199, 200*
muerte celular y desarrollo de los dedos, 195, *198*
musculatura, 203-205
propiedades reguladoras y determinación axial, 190-191
vascularización, 206-209
zona de actividad polarizante y señales morfogenéticas, 196, *199* esqueleto de, 164-175
apendicular, 175
columna vertebral y costillas, 165-170,76(5, *167, 168*
cráneo, 170-174,772, *173, 174* establecimiento
del plan corporal básico del embrión, 78-107
apariencia macroscópica del embrión
de cuatro semanas, *102,* 105
capa germinal endodérmica en, 102-105, *101*
cresta neural y, *90,* 92
derivados de las capas germinales embrionarias, *106-107,106*
desarrollo básico de la capa mesodérmica, *91,92*
factores de transcripción en, 81-83, *82*
formación de la sangre y los vasos sanguíneos en, 101-102,700
formación de los somitas individuales en, 93-95
formación del celoma en, 96
formación del corazón y los grandes vasos en, 98-101, *99, 100*
mesodermo
de la placa lateral y, 96
extraembrionario y tallo corporal en, 96-97
intermedio y, 96
paraxial y, 92-93
molécula de señales en, 85-86, 86t
moléculas receptoras en, 86
moléculas y morfología en, 87
neurulación en, 87-88
organización del somita y del plan básico de la segmentación del cuerpo, 95-96
plácodas sensoriales e inducción secundaria en la región craneal, 92
segmentación del tubo neural en, 89-91
sistema circulatorio en, 105-106
transducción de señales en, 86-87
genitales externos del, 386-389
etapa indiferenciada, 386
femeninos, 387, 389
masculinos, 386-387 mecanismos de
transporte de la trompas uterinas, 54
revestimiento interno uterino, 55-56
gemelos y, 51-54, *51, 52, 53*
zona pelúcida y, 55
movimiento de, 450-452
oído del, 281-288
malformaciones congénitas del, 289, *289*
externo, 288, *288*
interno, 283-284
medio, 284, 288 ojo
del, 268-281
córnea, 273-276
coroides y esclerótica, 280
cristalino, 270-273, 277, *274*
cuerpo vitreo y sistema de la arteria hialoidea, 280
iris y cuerpo ciliar, 278-279
párpados y glándulas lacrimales, 280-281
primeros acontecimientos en el desarrollo, 268-270
retina y otros derivados de la capa óptica, 276-280, *277, 278, 279* origen y migración de las
células germinales
primordiales, 2 preservación
para uso futuro, 37 riñon de,
361-367
agenesia renal, 371-372
arteria renal, 374
cambios posteriores en, 365-367
duplicaciones renales, 372
enfermedad del riñon poliquístico, 374, *374*
extrofia vesical, 375
formación de la vejiga, 367
hipoplasia renal, 372
metanefros, 363-365, *365, 366*
migración y rotación renal, 372-373
orificios ureterales ectópicos, 374, 375
primeras formas de, 361-363
quistes, senos y fístulas del uraco, 375, *375*
segmentación de, 40-50
biología molecular y genética de, 43-44, *43*
impronta de los padres en, *44,* 44-45, 45t
inactivación del cromosoma X en el, 45-46,
46 manipulaciones experimentales del
embrión
en segmentación, *48,* 49-50 morfología
del, 40, *41,* 42 propiedades del desarrollo del
embrión en
segmentación, 46-49 sistema de
conductos sexuales de, 381-389 descenso
de los ovarios, 385-386 descenso de los
testículos, 384-385 fase indiferenciada del
sistema de
conductos sexuales, 381-382
femenino, 387, 389 masculino, 381-
383, *384* sistema digestivo de, 324-
344
anomalías del hígado y el páncreas, 343, *343*
división de la cloaca, 331
esófago, 324-325
estómago, 330, *330*
histogénesis del tracto intestinal, 331-335
intestinos, 327-331
malformaciones del esófago y el estómago, 330, *330* malformaciones del tracto
intestinal, 336-
339, *336, 337, 338, 339*
páncreas, 343, *343* sistema
genital del, 368, 376-381 sistema
muscular de, *175-186*
anomalías del músculo esquelético, 184-185
determinación y diferenciación del músculo esquelético, 175-180, 777, *178, 179*
morfogénesis del músculo, 183-184, 183t
músculo cardíaco, 185-186 músculo liso, 186
sistema nervioso de, 214-253 autónomo, 229-
232, *231* conformación inicial de, 215
desarrollo de la función neural, 242, 245,247
diencéfalo, 236-238 enfermedad de
Hirschsprung y, 232 establecimiento de, 214
formación de los ventrículos, las meninges y el líquido cefalorraquídeo, 240-242
formación y segmentación del patrón craneocaudal, 221 -225 histogénesis del
sistema nervioso central,
232-233 linajes celulares en, 216-218
malformaciones congénitas de, 249-251, *249, 250, 251* médula espinal, 233-234
mesencéfalo, 235, *238* metencéfalo, 235,
238 mielencéfalo, 234, 238 organización
fundamental del tubo neural en
un corte transversal, 218-221 pares
craneales, 242, *246, 247* periférico, 225-229;
véase también Sistema
nervioso periférico, proliferación en el tubo
neural, 215-216 telencéfalo, 238-240 sistema
respiratorio de, 344-352 sistema tegumentario,
152-163 dermis, 157, 158

epidermis, 152-157, *153, 154, 155* glándulas
mamarias, 160-163,*160, 161, 163* pelo, 159-
160, *¡59* sistema vascular de, 397-410
arcos aórticos y derivados, 403-405, 404t
arterias coronarias, 407
aspectos celulares de la hematopoyesis,
398-399 de la cabeza, 405-
406 desarrollo en las
extremidades,
206-210,207 eritropoyesis, 399-401
formación de los vasos sanguíneos, 101-102,
700,401-403 hematopoyesis embrionaria,
397-398 ramas principales de la aorta, 405, 406t
síntesis de hemoglobina, 401 venas cardinales,
408, 409 venas pulmonares, 408, *413* venas
vitelinas y umbilicales, 408, *412* susceptibilidad
al desarrollo anormal, 136, *136,*
137 transporte e implantación de, 54-60
embarazo ectópico y, 58-59 fallo embrionario
y aborto espontáneo, 56 trastornos del
desarrollo, 132-148
anomalías en la estructura de los cromosomas, *140,* 141 ausencia de fusión, 147
ausencia de la muerte celular normal, 146
campos defectuosos en, 147-148 defectos de
las capas germinales, 148 defectos del
receptor en, 147 destrucción de estructuras
ya formadas en,
146-147 detención del desarrollo en, 146
duplicaciones e inversión de la asimetría, 145
efectos secundarios a otras alteraciones del
desarrollo, 148 factores
físicos en, 144 factores
maternos en, 144 factores
mecánicos en, 145 fallo
en la formación de estructuras tubulares, 146
' en la migración, 146 hipoplasia e
hiperplasia, 147 infecciones maternas y,
141 interacciones tisulares inductivas
defectuosas,
145-146 mutaciones genéticas, 140t, 141
número anormal de cromosomas, 138, 140t
patrones de desarrollo anormal, 137 periodos de
susceptibilidad, 136, *136,137* problemas en la
reabsorción de tejidos, 146 teratógenos químicos
en, 141-144 Eminencia genital, 386 E-mucus, 29
En-1; véase Engrailed, gen
Encefalocele, 251 Encías, 307
Endodermo, 62, 65, 112 Endodermo
embrionario, 64, 107 Endometrio,
16, *16*
cambios durante el ciclo menstrual, 20
implantación del embrión en, 55-56, 55t

Endometriosis, 58
Endotelina-1, 313, guarda anterior
Endotelina-3, 337
Endotelio
corneal, 274
vascular, factor de crecimiento del, 403
Enfermedad
de membrana hialina, 348, *348*
hemolítica, 123
infecciosa, 141, 141t *Engrailed,* gen,
83, 91, guarda anterior
factor de crecimiento-8 de los fibroblastos, señales del, 218 Engrosamiento lateral linguales,
315 Entrecruzamiento, 4 Enzima efectora, 86
Enzimas, reacción acrosómica y, 31
deficiencias de, 134
en el líquido folicular, 11
Epéndimo, 218, *218* Epiblasto,
57, 62, 63, 72 Epicardio, 100
Epidemial growth factor, guarda anterior en la formación del paladar, 299
proliferación de los queratinocitos y, 156
Epidermis, 152-157
células inmigrantes en, 152-154
desarrollo estructural de, 152, *153*
diferenciación de, 154-157
interacciones dérmico/epidérmicas, 157-158
Epidídimo, 14, 28, 384 Epidídimo, apéndice del,
384, 392 Epífisis, 237 Epiglotis, 320, 344
Epimorfina, 349, guarda anterior Epiplón
mayor, 326, *329*
menor, 340
Epispadias, 375
aisladas, 393
Epitálamo, 237
Epitelio
celómico, célula del, 378, 380
cervical, 16
esofágico, 325 Epoóforo, *386,*
392 Eritroblasto basófilo, *399, 400*
Eritroblastosis fetal, 123 Eritrocito,
399, 400, *400* Eritroides, *burst*
forming unit, 399 Eritropoyesis,
399-401 Eritropoyetina, 399
Erupción y caída de los dientes, 307t, 311 ES-
30 proteína de matriz, 413 Escafocefalia,
173, *173* Esclerótica, 280 Esclerotoma, 95,
93
desarrollo vertebral y, 165,*165*
occipital, 171 Esfenomandibular,
ligamento, 313, *312* Esfínter de la pupila,
músculo, 279, 280 Esmalte, 307,
311,305
nudo de, *306,* 307
órgano del, *305,* 306
Esófago, 325-325
malformaciones del, 330

Espermátide, 9, 13
Espermatogénesis, 13-15, *14, 15*
Espermatogonia, 3
Espermatozoide, 14-15
congelación para el almacenamiento, 36
descondensación del núcleo, 34
maduración bioquímica, 14
maduración estructural y funcional de, 13-15,
14, 15
sexo del embrión y, 34
transporte de, 27-29, *28*
unión y fusión al óvulo, 32, *33*
Espermiogénesis, 14 Espina bífida
oculta, 167, 249 Espinal, médula,
233-234, *234*
defectos de cierre de, 249-250, *250*
desarrollo de los circuitos funcionales, 242-248,
252
formación y segmentación del patrón
craneocaudal, 221-225, *227, 223,* 223t, *224*
neuronas parasimpáticas preganglionares y,
229
organización fundamental del tubo neural en desarrollo en un corte transversal, 218-221,
219, 220, 221
patrón de crecimiento de los nervios espinales y,
224
segmentación de, 91
Espiral, ganglio, *285*
Esplácnico, mesodermo, 96, 175t, 175, 185
Esplacnopleura, 96 Esplénica, vena, *408*
Espontáneo, aborto,
aberraciones cromosómicas y, 9
fallo embrionario y, 56
Esquelético, músculo
anomalías de, 184-185,755
determinación y diferenciación de,
175-180,777, *178, 179, 180*
esofágico, 330
histogénesis de, 180-183,757
morfogénesis de, 183-184, *182, 183,* 183t
Esqueleto, 164-175
apendicular, 175
axial, 165
columna vertebral y costillas,
165-170, *167,168, 169, 170* cráneo,
170-174, 77/, *172, 173, 174*
columna vertebral y costillas, 165-170,*165,*
166, 167, 168, 169, 170
cráneo, 170-174, 7 77, 772, *173, 174*
derivado de la cresta neural, 258t
desarrollo de la extremidad, 201-203, *205, 206*
expresión de genes *hoxáen, 202* Estaciones,
malformaciones congénitas y, 134, 735 Estapedio,
músculo, 287-288, 313 Estatoacústico, ganglio,
284 Estenosis
duodenal, 336
esofágica, 330 Esternón, 169-
170, *169,* 355, *355* Esteroides,
hormonas
en el líquido folicular, 11-12
producción por el folículo secundario, 12
transferencia placentaria de, 123
Esteroidogénico, factor-1, 378, guarda anterior

Estigma, 25
Estiramiento, 451, *452. 451*
Eyección, volumen de, 448-449
Estómago, 330, 327
formación del, *325,* 325-327, *326, 327*
malformaciones del, 330, *330* Estomodeo,
104, 292, *294* Estradiol, 12
ciclo menstrual y, 20 secreción
por el ovario, 17 ***Estratum***
básale, 154, *154 corneum,*
154, 155 *espinosum* 154, *154*
Estrellado, retículo, 306, *306*
Estreptomicina, 142t, 144
Estribo, 313 Estrógenos
  desarrollo de la glándula mamaria y, 162, 163
  estimulación de los tejidos reproductores
  diana con, 19 naturaleza química y
función, 19 producción de células de la
granulosa, 11 Estroma
  corneal, 274
  folículo en desarrollo y, 9-10
Estrona, 17
Estructuras tubulares, fallo en la formación de, 146
ET-1 *véase* Endotelina-1 Externa
capa nuclear, 277 capa
plexiforme, 277
Extremidad
músculos de, 183-184, *182, 183,* 183t primordio
de, 191 Extremidades, desarrollo de las, 189-213
comienzo de, *189,* 189-190, *190* formación de las
yemas de las, 191-201 cresta apical ectodérmica y,
192-194, *193,*
      194 mesodermo y, 194-195, *194, 196,*
    197, 198,
      199 modelo de control morfogenético,
    196-201,
      199t, *200, 201, 202, 203, 204* muerte
    celular y desarrollo de los dedos, 195,
  198 zona de actividad polarizante y señales
  mor-fogenéticas, 196, *199* propiedades
  reguladoras y determinación axial,
    190-191, *191*
  tejidos y, 201-209
    esqueleto, 201-203,205, *206*
    inervación, *207,* 205-206
    musculatura, 203-205
    vascularización, *208, 209,* 206, 208-209, *210*
Extrofia de la vejiga, 375 Eya-1,269 Eya-2, 269

F
Factor 1 de fijación del núcleo, 164, guarda anterior
Factor de crecimiento
  de los mastocitos, 378, guarda anterior
  en la proliferación de las células básales
  epidérmicas, 156
  glial, 258
  hepático, 95
    molécula receptora, 335
    musculatura de las extremidades y, 203
  molécula de señales y, 85-86
  neural, 86, 229, 259
Factor de transcripción
  Early growth response-1, 307, guarda anterior
  mesenchyme fork head-1, 437, guarda anterior
  MRF-4, 179, guarda anterior
  zinefinger krox-20, 90 Factor
intencificador-1 de los linfocitos,
  306, 307, guarda anterior Factor promotor de
la madurez, 42 Factor regulador miogénico, 95,
178 Factor-3 nuclear hepático, 71, 340, guarda
anterior Factores estimulantes de colonias, 399
Factores físicos en las malformaciones
  congénitas, 144
Factores genéticos
  en la segmentación, 43-44
en las malformaciones congénitas, 138, 141
estructura cromosómica anómala, *140,* 141
mutaciones genéticas, 140t, 141 número anómalo
de cromosomas, *138,* 138-140, *139,* 140t Factores
maternos en las malformaciones
  congénitas, 144-145 Factores mecánicos
en las malformaciones
  congénitas, 145, *145* Factores musculares,
de transcripción, *178,*
  178-180, *179. 180* Factores
peptídicos de crecimiento, 85 Falopio.
trompa de, 15. *16* Falso divertículo,
334 Falta de disyunción, 8, *8* Faringe,
312-321
  anomalías de, 5"/6, 316-318, *317, 318*
  arcos faríngeos, 313-315, *314*
  bolsas faríngeas, 313, *314*
  componentes tisulares y segmentación
    del primordio de la región craneofacial, 293-
    294, *294, 295*
  estructuras de la línea media provenientes de la,
    5-/4,315
  formación de la lengua, 315, 320-321, *320*
  organización fundamental de, 294-295, *296*
  surcos faríngeos, 313, *314*
  timo y órganos linfoides, 315, *319*
Faríngea
  bolsa, 294, 313, *314*
  hipófisis, 238
Faríngeo
  aparato, 292, 293
  surco, 294, *296, 313,314* Faríngeo,
arco, 294, *296,* 313-315, *314*
  anomalías y síndromes, *316,* 316-318, *317, 318*
  migración de las células de la cresta
    neural y, 260-261,26/
  relación con los pares craneales, 222, 223t
  viscerocráneo y, 170
Fascículo
  corticoespinal, 247-248
  longitudinal medial, 224
Fascículos de axones, 227
Fecundación, 30-34
  activación metabólica del óvulo, 33-34
  anclaje y penetración a la zona pelúcida, 31-32,
    33
  descondensación del núcleo del espermatozoide,
    34
  edad de, 23
  penetración de la corona radiada, 30, *30*
  prevención de la polispermia, 32-33
  terminación de la meiosis y desarrollo
    de los pronúcleos en el óvulo, 34
unión y fusión del espermatozoide y él óvulo,
32, *33* Fecundación *in vitro, 35,* 35-37, *36,*
37 Femenino, seudohermafroditismo, 392
Fenitoína, 142t Feto, 444-466
  cambios circulatorios al nacimiento,
    461-462, *463,* 464t
  circulación del, 424-426, *424,* 444-449, *449*
  crecimiento y forma del, 444, *447,* 448
  estudio clínico y manipulación del, 456-460,
    456-460
  función endocrina,454-455, *454*
  función renal, 454
  incompatibilidad Rh y, 123
  inmunología placentaria y, 124-125
  movimientos del, 242, 245
  movimientos y sensaciones, *450-452,* 451, 452
  parto, 455,461,46/
  pulmones y sistema respiratorio, 449-450
  respiración pulmonar en el período perinatal,
    462
  tracto digestivo, 452-453, *453* Fetografía, 458
Fetoscopia, 458 FGF, *véase* Fibroblastos, factor de
crecimiento de
  los
Fibra
  elástica, 157
  muscular rápida, 181
  muscular, 177, *177*
  nerviosa rápida, 181
Fibras nerviosas, 220, *220*
Fibroblastos
  dermis y, 157
estroma secundario, 275 Fibroblastos, factor de
crecimiento de, 82, contraportada
  actividad angiogénica de, 402-403
  desarrollo de las extremidades y, 189, 193, 197
  diferenciación celular de la cresta neural y,
    256
  en el desarrollo de los túbulos, 364
  en la diferenciación del músculo, 176
  en la formación de la cara y las mandíbulas, 295
  expresión de genes Hox y, 83
  inducción neural y, 69
  proliferación de los queratinocitos y, 156
Fibroblastos
  factor de crecimiento-10, 349
  factor de crecimiento-2, 160
  factor de crecimiento-4
    desarrollo de las extremidades y, 197, *200* en
    el desarrollo del diente, 306
  factor de crecimiento-8, 90
    en el desarrollo del diente, 306, *306*
    inducción de genes *engrailed,* 224

influencia de la nogina y la cordina sobre,
214 Fibronectina, 65
en la adhesión y el crecimiento de las neuritas, 227
migración de las células de la cresta neural y, 256, *257*
ramificación pulmonar y 346
Fijación axial, 48 Fijación del núcleo,
factor 1, 164 Filagrina, 151,*151*
Filogenético, conservacionismo, 78
Filopodios, 227, *226* Filtro de la
nariz, 297 *Filum termínale, 234*
Fimbrias
transporte del óvulo y, 26
trompa de Falopio, 15, *16*
Fístula
anoperineal, *339*
cervicoaural, 317
del uraco, 375, *375*
intestino posterior, 339, *339*
lateral, 317, *317*
traqueoesofágica, 3478 *348*
vitelina, 336, *336* Fisura coroidea, 271
Flagelo, 13, *14* Focomelia, 132, *134,*
147,211 Focomelia congénita, síndrome de,
140t Folículo, 9
Folículo piloso, *[59,159* Fondo
de saco de Douglas, 59 Fontanela,
172, *172* Fontanela anterior, 172,
172 Foramen
ciego, 315
incisivo, 299, *301*
interventricular, 420
oval, 417, *419,* 428
primum interauricular, 415
secundum interauricular, 417, 419 Formación
intramembranosa de hueso, 164 Formación y
segmentación del patrón crancocaudal, 221-225, *222, 223*
Fórnix, 239 Fosa navicular,
385 Fosfatasas, 42
Fotoreceptor, 277 Fóvea
nasal, 300-301 Frénico,
nervio, *346* Frenillo, 318
Función cardíaca, comienzo de la, 422-424
Función endocrina, fetal, 454-455 Fusión,
fallo de, 146

G
G, moco, 29 G,
proteínas, 86 G,,
fase, 42 G_2, fase,
42 Gameto, 2
falta de disyunción, 8
fecundación *in vitro* y transferencia embrionaria, 35-37
fecundación de, 30, 34
activación metabólica del óvulo, 33-34
anclaje y penetración a la zona pelúcida, 31-32 dcscondensación del núcleo del
espermatozoide, 34 penetración de la corona
radiada, 30, *30* prevención de la polispermia,
32-33 terminación de la meiosis y
desarrollo
de los pronúcleos en el óvulo, 34 unión y
fusión del espermatozoide y el óvu lo, 31-32
transporte de, 25-38
espermatozoide, 27-29, *28* formación y función
del cuerpo lúteo, 29 ovulación y, 25-26 óvulo,
26-27, *27* Gametogénesis, 2-15
impronta de los padres y, 44-45 maduración
estructural y funcional del óvulo y el
espermatozoide, 9-15 espermatogénesis, 13-15, *14* ovogénesis, 9-13, *10, 11* meiosis, 3-9
en las células femeninas, 5-9 en
varones, 9 etapas de, 3, 5, *5*
trastornos que dan como resultado aberraciones cromosómicas, *8,* 8-9 mitosis, 2-3
origen y migración de las células germinales, 2
Gametos, transferencia intratubárica de, 37
Gamma cristalinas, 271 Ganglio eclíaco, 230
Ganglios básales, 239 cardíacos, 420, 423
colaterales, 230 mesentéricos, 230 Gap gen, 79
Gartner
conducto de, *386,* 392 quiste de,
386 Gasto cardíaco fetal, 449
Gastrosquisis, *355,* 355, 356, *356*
Gastrulación, 62-76
aspectos moleculares de, 71-72,7/, *72* base
molecular para asimetría izquierda-derecha, 73,
73 etapa del embrión bilaminar, 62-63, *63, 65*
formación inicial de la placa neural, 70, 72, *75*
inducción mesodérmica, 70, *70* inducción neural,
67-69, *69* moléculas de adhesión celular y, 72-73
notocorda y lámina procordal, *66,* 67 regresión de
la estría primitiva, 65 tres capas germinales del
embrión, 63-67, *67, 68* Gdf-5; *véase* Factor-5 de
crecimiento/diferenciación, GDNF; *véase* Factor
ncurotrófico derivado de las
células guales, Gelatina
cardíaca, 97, 100, 413 Gemelos
dicigóticos, 51, 125, 128
fraternos, 51 idénticos,
51
implantación del embrión y, *52,* 52-54, *51, 53, 54*
monocigóticos, 51, 125
placenta y membranas en, *125,* 125-129
unidos, 52, *52,* 53, 145 cefalópagos, 52,
52 cefalotoracópagos, 52
ccfalotoracópagos, 52 dicefálicos,
dibráquicos, 133 placenta y membranas
en, 125-129 Género
determinación del, 376-377, *377*
diferenciación de los ovarios, 379-381, 38 lt
diferenciación de los testículos, 378-379, *379*
Genes
efectores maternos, 79
desarrollo embrionario y, 78
impronta de los padres, *44-45,44,* 45t que
intervienen en la gastrulación y la inducción
neural, 71,7/
productos de los, 43
Genes, expresión
de las células de Schwann, 226
de los defectos congénitos y, 134
desarrollo de las extremidades y, 196-201
en la espermátide postmeiótica, 13
en las fibras musculares, 183
Genitales externos, 386-389
ambiguos, *143*
etapa indiferenciada, 386
femeninos, 387, 389
malformaciones de, 393-394, *394*
masculinos, 386, 387 GIFT, *véase* Gametos,
transferencia intratubárica
de
Gigantismo, 147
Glándula
bulbouretral, 382 *385*
hipófisis anterior, 17, 454
lagrimal, 280-281, *282*
mamaria, 19t, *160,* 160-163, *161*
paratiroides inferior, 314 Glándulas del
sistema digestivo, *340,*
335,340-342, 344, *341* Glándulas sexuales
accesorias, 385 Glía entérica, 260 Glialcs, factor
ncurotrófico derivado de la línea de
las células, 885t, 363, 364, guarda anterior
Glomérulo 361 Glucagón, 344
Glucocorticoides, 335 Glucógeno, 17,340
Glucosa fosfato isomerasa, 47 Glucosa
hormona de crecimiento placentaria humana y.
124
transferencia placentaria de, 123 GnRH; *véase*
Hormona liberadora de gonadotropinas, Golgi, aparato
de, 7 Gónadas
diferenciación de los testículos, 378-379, *379*
migración celular hacia las, 377-378
origen de, 378
Gonadotrofas, 241
Gonadotropina
coriónica, 29, 455

coriónica humana, 17, 19t, 123
humana menopáusica, 35
Gonadotropinas, 12 *Goosecoide,* gen 71
Gower 1, hemoglobina de, 40 lt Graaf,
folículo de, 12 Gradiente de madurez
craneocaudal, 78 Gran vena cardíaca,
416 Grandes vasos, 98, *97, 98,* 100-101
Granulo cortical, 7, 32 Granulo
queratohialino, *154,* 155 Granulos de
zimógeno, 344 Gsc, *véase Goosecoide,*
gen Gubernáculo, 385 Gustativa, papila,
320, 452

H
H19, supresor del crecimiento, 45 Hamburger-Hamilton, etapas de la formación de la
córnea, *275 Hand,*
moléculas, 411
Haploide
embrión, 44
término, 4 Hassal, corpúsculo de, 315 Haz
aurículo-ventricular, 421 HCG; *véase*
Gonadotropina coriónica humana, Hélice-asa-hélice,
básica proteína, 81, 811
Hemangioblasto, *100,* 102,397
Hematopoyesis
aspectos celulares de, 397-398, *398*
embrionaria, 397-398
extraembrionaria, 112
hepática, 340
Hemimelia, 203, *205*
Hemisferio cerebral, 238
Hemo, 401
Hemocitoblasto, 102, 398, *400*
Hemocorial, tipo de placenta, 114
Hemofilia, 140t Hemoglobina
embrionaria, 115
fetal, 115
síntesis y control de, 401, *401,* 401t
Hemorragia en el embarazo ectópico, 59
Hendidura facial
lateral, 308, *309*
oblicua, 308, *309*
Hensen, nodulo de, 64
Hepatocito, 340
Hermafroditismo, 392
Hermana, cromátide, 5
Hernia
diafragmática, 356-357, *357*
inguinal congénita, 393
intestinal, *332*
umbilical congénita, 337 Heterotópica,
mucosa gástrica, 330, *330* Heterotópico,
tejido pancreático, 343, *343* Hexaparental,
ratón, 47 HGF *véase* Factor de crecimiento
hepático, Hialuronidasa, 30, 274 Hidátide de
Morgagni, *386,* 392 Hidramnios, 113
Hidrocefalia, 241,246
deformidad craneal y, 173
mutación genética en, 140t
Hidroxiapatita, 311 Hígado
325, 412
anomalías del, 343, *343* circulación fetal y, *424,*
424 eritrocitos producidos en el, 398 formación
de, 335, 340, *340, 341 High mobility group box,*
377 Higroma quístico, *133,* 440 Hiperactividad de
los espermatozoides, 29 Hiperplasia suprarrenal
virilizante congénita, 392 Hiperplasia, 147
Hipertelorismo ocular, 265 Hipertelorismo, 310
Hipertrofia compensatoria, 371 Hipertrofia en la
estenosis pilórica, 330 Hipo, *451, 452* Hipoblasto,
57, 62, *63,* 73 Hipocampo, comisura del, 239
Hipófisis, 17, 19t, 238, 241, *325* Hipófisis,
glándula, 238, 241
control hormonal del ciclo reproductor
femenino, 17 hormonas de
la, 454 Hipogloso, nervio, 184,
320 Hipoplasia
en las malformaciones congénitas, 147
primer arco 316, *316* renal, 37 Hipospadias,
393, *394* Hipotálamo, 236
control hormonal del ciclo reproductor
femenino, 17, *18,* 19t fetal, 454 Hipótesis
interna-externa, *47,* 48 Hirschsprung,
enfermedad de, 232, 337-338 Histogénesis,
152
esófago, 324-325, *326* esqueleto, 164-175
apendicular, 175 columna vertebral y costillas,
165-170, *166,*
167, 168, 169 cráneo, 170-174,*171,*
172, 173 extremidad, 189-211 comienzo
de, 189-190 cresta ectodérmica apical y,
192-194 esqueleto, 201-203, *202*
inervación, 205-206 mesodermo y, 194-196, *196, 197* modelo de control
morfogenético,
196-201,*199, 200, 201* muerte celular y
desarrollo de los dedos, 195-196 musculatura, 203-205 propiedades
reguladoras y determinación
axial, 190-191 vascularización, *206-209* zona
de actividad polarizante y señales morfogenéticas, 196, *199* formación de la córnea,
273-276, 276
cuerpo vitreo y sistema de la arteria hialoidea, *280,* 280 formación del cristalino, 270-273, *272, 273,*
274 iris y cuerpo ciliar, 278-279,
280
retina neural, 277-278, *278, 279*
retina y otros derivados de la copa óptica,
2276-279, *277, 278* oído, 281,283-289
externo, 288, *288* interno, *283,* 283-284,
284, 285 malformaciones congénitas de,
289, *289* medio, 284-288, *285, 287* ojo,
268-270
coroides y esclerótica, 280
párpados y glándulas lacrimales, 280-281,
282 sucesos iniciales en el desarrollo de,
268-270,
269, 270, 271 sistema
muscular, 175-186, 183t
anomalías del músculo esquelético, 184-185
determinación y diferenciación del músculo
esquelético, 175-180 morfogénesis
del músculo, 183-184 músculo
cardíaco, 185-186 músculo liso, 186
sistema nervioso, 214-254
aspectos moleculares de la gastrulación, *71-72, 71, 72* autónomo, 229-232, *231, 232*
base molecular para asimetría izquierda-derecha, *72,* 73 desarrollo de la extremidad, 205-206, *207* desarrollo de la función neural,
242, 245,
247-248, *252* diencéfalo, 236-238, *241*
enfermedad de Hirschsprung y, 232
establecimiento de, 214 factores que
controlan los números y el tipo
de conexiones entre las neuritas y los
órganos diana, 228-229 formación inicial
de la placa neural, 70, 72,
74 formación y segmentación del patrón craneocaudal, 221-224 inducción mesodérmica, 70,
70 inducción neural, 67-69, *69* linajes celulares
en, 216-218, *217, 218* malformaciones
congénitas de, *249,* 249-251,
250, 251 médula espinal, 233-234, *234*
mesencéfalo, 235, *240* metencéfalo, *237,*
235, *238, 239* mielencéfalo, 234-235, *236,*
237 moldeamiento temprano de, 215, *215,*
216 organización estructural de un nervio
periférico, *224,* 225-226, *225*
organización fundamental del tubo neural en
un corte transversal, 218-221, *219, 220,*
221 pares craneales, *246,* 242, 248t, *247*
patrones y mecanismos de los procesos de
formación de las neuritas, 226-227, *226,*
228 proliferación en el tubo neural, 215-216,
217 relaciones neurita/diana durante el
desarrollo
de los nervios periféricos, 228, *229*
telencéfalo, 238-240, *242, 243, 244, 245*
ventrículos, meninges y formación del
líquido cefalorraquídeo, *245,* 240-242, *246*
sistema tegumentario, 152-163

    dermis, 157
    epidermis, 152-157,75*
    glándulas mamarias, 160-163, 762, *163*
  pelo, 159-160 tracto
intestinal, 331-333, *334*
Hoffbaucr, célula de, 121 Hojas
valvulares, 414
Holoprosencefalia, 143,309-310
llomeobox, 107
genes que contienen, 197, *201* regiones,
81,53, 84 Homeodominio, proteína del,
81, #/, 81t Hormona
  adrenocorticotrópica, 454
  folículo-estimulante, 11, 454
    crecimiento folicular y, 12
    en el líquido folicular, 11
    en la expansión del folículo y la ovulación, 25
    estimulación de las células de Sertoli, 21
    inhibición por la inhibina, 21
    naturaleza química y función, 19
    secreción por la adenohipófisis, 17
  liberadora de gonadotropinas, 17, 123, 455
    naturaleza química y función, 19
  luteinizante, 454
    en el líquido folicular, 12
    expansión folicular y ovulación, 25
    naturaleza química y función, 19
    receptor de la, 12
  secreción por la hipófisis anterior, 17
placcntaria humana de crecimiento, 123
Hormonas
  control del ciclo reproductor femenino, 17, *18,*
    19t desarrollo de la glándula mamaria y, 160-
  163,
    i 63 en el líquido folicular, 11 fetal, 454
  interacciones con los tejidos durante los ciclos
    reproductores femeninos, 19-21, *20*
  interacciones que intervienen en la reproducción
  en el varón, 21t, 21, 22, *22*
placentarias, 123-124 Hormonas
gonadotrópicas, 17 *Hox,* genes
  ácido retinoico y, 143-144
  desarrollo de las extremidades y, 197, *201, 202*
  en el desarrollo del tracto respiratorio, 346
  en el moldeamienlo del segundo arco branquial,
    313 en la formación de los apéndices de la
  piel, 160 en la formación del hueso embrionario,
  165,
    168 formación del intestino posterior y, 103
  hematopoyesis y, 399 migración de las células
  romboméricas de la
    cresta neural y, 263, *262* naturaleza
  segmentaria del rombencéfalo
  y, 222-223, *222* rombómeros y, 90
vertebrados, 82 Hoz del cerebro, 238
Huesecillo del oído medio, 286, *287,* 287

I
Ictericia, 343
Ictiosis, 140t, 163
Id inhibidor de transcripción, 179, guarda anterior
IGF; *véase* Insulina, factor de crecimiento
  parecido a la, Ihh, *véase*
Iridian hedgehog íleo
meconiál, 453, *453*
Imágenes
  del cráneo, *¡72*
  fetales, 147, *456,* 456-460, *457, 458, 459, 460*
Implantación, 2, 54-60
  embarazo ectópico y, 58-59, *58, 59*
  en el revestimiento uterino, 55-56
  gemelos, 51-54, *51, 52, 53*
  lugares anómalos de, 126-127
  mecanismos de transporte de la trompa uterina,
    54
  muerte embrionaria y aborto espontáneo, 56
  zona pelúcida,55 Implantación
anormal, lugares de 126-127 Impronta en
las fibras musculares, 184 Impronta
materna, 45, 45t *ludían hedgehog,* 202
Inducción neural, 67-69, *69* Inducciones
embrionarias, 62 Inductor, 62
Inervación del corazón, 420, *423, 449* Infecciones
maternas, 141, 141t Infundíbulo de la trompa de
Falopio, 15,*16* Inhibidor de la diferenciación, 179,
guarda anterior Inhibina, 12, 82t, guarda anterior
  ciclo menstrual y, 21
  naturaleza química y función, 19 Inmunología
placcntaria, 124 Inosina trifosfato más
diacilglicerol, 86 Inserción velamentosa, del cordón
umbilical, *126,*
  127 ínsula, 238 Insulina, 156, 344
Insulina, factor de crecimiento parecido a
  la
  Beckwith-Wiedemann síndrome de y, 45
  desarrollo de las extremidades y, 197
  en el desarrollo muscular, 176
  proliferación de los queratinocitos y, 156
Integrinas, guarda anterior
  diferenciación epidérmica y, 154
  en la adhesión y el crecimiento de las neuritas,
    227
  implantación del embrión y, 51-55
  migración de la cresta neural y, 256 Interfase, 42
Interferón, proliferación de los queratinocitos y,
  156 Interleucina, proliferación de los
queratinocitos y,
  156
en la prevención del reconocimiento materno del
embrión como cuerpo extraño, 56 Interneurona
226
Interrupción del cayado aórtico izquierdo, 437, *437*
Intestino, 324-342
  anterior, 101,324, 3311
  células de la cresta neural, 260
  divición de la cloaca, 331, *334*
  esófago, 324-325, *326*
  estómago, *327,* 325-327, *328, 329*
  hígado, 335, 340, *340, 341*
  intestinos, *328,* 33 lt, *332, 333,* 331-333, *334*
  malformaciones
    esófago y estómago, 330, *330*
    hígado y páncreas, 343, *343*
    tracto intestinal, *336,* 336-339, *337, 338, 339*
  medio, 102, 324, 3311
  neurona parasimpática asociada al, 260
  páncreas, 340-342, 344, *342*
  posterior, 324, *325, 327,* 33 lt
    fístula del, 339, *339* genes
    Hox y, 103
  rotación anormal del, 337, *337*
Intestinos
  formación de, 327, 329, 331, 3311, *332, 333*
  histogénesis de, 331-335, *334*
malformaciones de, *336,* 336-339, *337, 338, 339*
Intrahcmatopoycsis embrionaria, 398 Inversión de
la asimetría, 145 *Inversus viscerum,* gen, 73
Inyección de células marcadas, 50 Iris, 278-279,
280
  coloboma congénito del, 282, *282*
lslel-1, 341, guarda anterior Islotes de
Langerhans, 342 Islotes sanguíneos,
98, 112 Isocromosoma, formación de,
140, 141 Isoforma, transición, 304
Isoformas de globina embrionaria, 40lt
Isotretinoina, 142t

K
Kartagener, síndrome de, 73 K-
cadherina, 365 Klippel-Feil, síndrome
de, 168 Krox- 20 gen, 222, *222,* guarda
anterior

L
Laberinto membranoso, 284
Labio dorsal del blastoporo, 67, *69*
Labio leporino y paladar hendido, 134, 308-310
  detención del desarrollo en, 146
  raza y, 136 Labios
mayores, 389 Labios
menores 389 Lactancia,
163 Lactasa, 335
Lactógeno placcntario humano, 17. 196, 123
Lactosa, 335 Lactotrofas, 241 Lámina
uterovaginal, 384, *388* Lámina vaginal, *388*
Láminas dentales, 306, 304 Laminina
  en el desarrollo renal, *367*
  en la adhesión y el crecimiento de las neuritas.
    227
  migración de la cresta neural y, 256, *257*
Lámininas nucleares, 42 Langerhans, célula
de, 154 Lanugo, 160 Laringe, 344
Lecitina'esfingomiclina, relación, 113

Leche
  azúcares de la, 335
  proteínas de la, 163 Lef-1, *véase* Factor
potenciador-1 linfoide Lengua, 315
  desarrollo de, 184, 315-321, *320*
  malformaciones de, 318
Lenta, fibra muscular, 181
Lenta, fibra nerviosa, 181
Lento, axón, 228
Lento, bloqueo de la polispermia, 32
Leptotene, etapa, *5* Leucemia, 399
Leucemia, factor inhibidor de la, 378, contraportada Leydig, célula de, 211, 379 Lhx-3, guarda
anterior LIF; *véase* Leucemia, factor inhibidor de
la Ligamento
  ancho, 384, *387*
  arterioso, 405
  diafragmático, del mesonefros, 386
  falciforme, 340
  inguinal, 384-385, *388*
  reducido, 464
  suspensorio
    del cristalino, 279 del
    ovario, *386,* 386
  umbilical lateral, *464* Lim, genes, 71, *72,*
83, 237, guarda anterior
  en el desarrollo del riñon, 361 Linajes
celulares en la histogénesis del sistema
  nervioso central, 216-217
Líneas mamarias, 160, *160*
Linfático, sistema, 315, *319*
  desarrollo del, 409-410, *414*
  malformaciones del, 440
LinfocitoB, 315, 398 Líquido
  amniótico, 110-111
  antral, *26*
  cefalorraquídeo, 240-242
  en el pulmón fetal, 450
  folicular, 11
Lisenccfalia. 251
Liso, músculo, 186
  esofágico, 330
  mesodermo y, 175
  miometrio, 16
Litio, 142, 142t
Litopcdion, 59
Lmxl, factor de transcripción, 196-197, 199t
Lóbulo posterior o neurohipófisis, 238
Lóbulos accesorios de la placenta, 127, *127*
Luteinización, 29 Luteólisis, 29 Luxación
congénita de cadera, 145

M
M, fase, 42 Macrodactilia, 211
Macroglosia, 318 Macromelia, 211
Macrostomía, 308, *309* Malformaciones
congénitas, 132-148 ausencia de fusión,
147
ausencia de muerte normal celular, 146
campos defectuosos en, 147-148
de las cavidades corporales, 355-357, *355, 356,*
  357 defectos de las capas
germinales, 148 defectos del receptor
en, 147 del corazón, 427-434
  anomalías del sistema linfático, 440
  arteria subclavia derecha que sale del cayado
    aórtico, 437
  atresia mitral, 430
  atresia tricuspídea, 429-430
  canal aurículo-vcntricular persistente, *428,*
    429
  cayado aórtico derecho, 436
  coartación de la aorta, 438-439
  defecto del tabique interventricular, 430, *430*
  defectos del tabique interauricular, 427-429
  ductus arterioso permeable, 438
  duplicación del cayado aórtico, 436
  estenosis aórtica y pulmonar, 433-435
  interrupción del cayado aórtico izquierdo 437,
    437
  malformaciones de las venas cavas, 440, *440*
  transposición de los grandes vasos, 433
  tronco arterioso persistente, 432,432 del
esófago y el estómago, 330, *330* del oído,
289, *289* del ojo, 282
del sistema nervioso, 249, 251, *249, 250, 251* del
sistema respiratorio, 348, *348* del tracto
intestinal intestinal, 336-339, *336,*
337, 338, 339 destrucción de estructuras
formadas en, 146 detención del desarrollo en,
146 duplicaciones e inversión de la asimetría,
145 efectos secundarios de otras alteraciones del
desarrollo, 148 factores
  ambientales en, 141-145
    infecciones maternas, 141, *141*
    teratógenos químicos, 141-144
  tísicos en, 144
  genéticos en, 138-141
    anomalías en la estructura de los cromosomas, 141 mutaciones genéticas, 140t, 141
    número anómalo de cromosomas, 138-
    140. 140t
  maternos en, 144-145
  mecánicos en, 145 fallo de la formación de
estructuras tubulares.
  146 fallo en la migración, 146 genitales,
392-394, *393, 394* hipoplasia e hiperplasia, 147
interacciones tisulares inductivas defectuosas,
  145-146 neurocristopatías, 265 patrones de
desarrollo anómalo, 137 períodos de
susceptibilidad, 136, *136,* 137 problemas en la
reabsorción de los tejidos, 146 sistema urinario,
370-375
  agenesia renal, 371-372
  arteria renal, 374
  duplicaciones renales, 372
enfermedad del riñon poliquístico, 374, *374*
extrofia vesical, 375, *375* hipoplasia renal, 372
migración y rotación renal, 372-373 orificios
ureterales ectópicos, 374, *374* quistes, senos y
fístulas del uraco, 375, *375* Malformaciones
craneales, 159 Mandíbula, 295-298, *297, 298*
  apertura de la, *451, 452* Mano-cara,
contacto, 451, *452* Mapco del destino,
experimento de, 47 Marca de nacimiento,
163 Marcadores celulares, 176, *176*
Marcapasos, 423 Martillo, 287, *287,* 313,
312 Martillo, ligamento anterior del, 313, *312*
Masa celular interna, 42, *57*
  gastrulación y, 62
  gemelos monocigóticos y, 51
  tejidos extraembrionarios derivados de, 110
Masa intermedia, 236 Masas musculares
comunes, 203-204 Masculinos
  genitales externos, 386-387, *387*
  interacciones hormonales que intervienen en la
    reproducción, 21t, 21-22, *22*
  meiosis en, 9
  sistema de conductos sexuales, *383,* 381-383,
    384, 385
  uretra de, *385*
Mash 1, 260
Meato auditivo externo, 288, 313
Mecedora, pies en, 140, *139*
Mcckel
  cartílago de. *174, 297-298, 312,* 313
  divertículo de, 112, *336,* 336, *338*
  síndrome de, 309 Meconio, 335, 453 Médula
ósea, hematopoyesis y, 398 Médula suprarrenal,
230 MEF-2; *véase* Factor-2 potenciador de los
miocitos, Mcgacolon
agangliónico, 337
  congénito, 232
Meiosis, 3-9
  en mujeres, 5-9, *6*
  en varones, 9
  etapas de, 3-5, *5*
  factor inhibitorio de la, 10, 379
trastornos que producen aberraciones cromosómicas, *8,* 8-9 Mclanina, 154 Melanoblasto, 154
Melanocito, 154, 259 Melanoma, 154
Melanosoma, 154 Melatonina, 237 Membrana
  amniótica, 110
  anal, 331
  cloacal, 331
  granulosa, 11,//
  limitante externa, 215, *217*
  urogenital, *334* Meninges,
240-242 Mcningocele, *250,*
250, *251*

Meningoencefalocele, 250, *251*
Meningohidroencefalocele, 250, *251*
6-mercaptopurina, 142-143
Mercurio, 142t Merkel, célula de, 154 Mesencéfalo, 89, 215, *215,* 235, *240*
  formación y segmentación del patrón cranco-caudal, 225
  labios rómbicos y, 235
  neuronas parasimpáticas preganglionares y, 230
  patrones moleculares de, *89,* 90
  segmentación del tubo neural, 89
Mescnquima
  dental, 306, *305*
  glándulas del sistema digestivo y, 335
  neurocráneo y, 170-171 Mesenterio, 328, *329,* 329, *333, 350,* 352
  dorsal, 352
  ventral, 352
Mesocardio
  dorsal, 352
ventral, 352 Mesocolon, 328, *329,* 331, *387*
Mesodérmica, capa germinal, plan básico en el desarrollo de la, *91,* 92
  formación de la sangre y los vasos sanguíneos en, *100,* **101-102**
  formación de los somitas individuales, 93-95, *93*
  formación del celoma, 96
  formación del corazón y los grandes vasos, 98-101,97, *98, 99*
  mesodermo de la placa lateral y, 96
  mesodermo extraembrionario y tallo de conexión (corporal) en, 96-97
  mesodermo intermedio y, 96
  mesodermo paraxial y, 92-963, *92*
organización de los somitas y plan segmentario corporal básico, 95-96, 94t, *95* Mesodermo, 62
  craneal primitivo, 294
  de la placa lateral, 70, 96, 107, 189, *189*
  derivado de la cresta neural, 258t
  embrionario, 64, 107
  en el desarrollo de la glándula mamaria, 160, *161*
  epidermis y, 152
  extraembrionario, *57,* 63, *63, 66,* 91, 96, 110
  formación de las extremidades y, 189-190, 194-195,*196, 197, 199,* **199**
  formación de, 64
  inducción de, 70, *70*
  intermedio, *91,* 92
  intraembrionario, 91
  lateral, 92, 294
  origen de la dermis, 157-158
  pared de los vasos sanguíneos, 402
  sistema muscular, 175
  traqueal, 346
Mesoduodeno, 331
Mesogastrio, *328*
  dorsal, 326, 327
  ventral, 352 Mesonefros, *387*
Metafase, 4, *5* Metalotioneína, región promotora, 50
Metanefros, *362, 363,* 361-365, *364, 365*
Metaplasia, 70
Metencéfalo, 215, *215, 216, 235, 237, 238, 239*
Metotrexate, 142, 142t
MFH-1; *véase* Factor de transcripción mesenquimatoso *forkhead-1*
Microcefalia, 250
  deformidad del cráneo y, 173
  patrones del cuero cabelludo y el pelo y, 159
Microftalmía, 269, 282, *282* Microglosia, 318
Micrognatia, 316 Microtúbulo, 227
Mielencéfalo, 215, *215, 216,* 234-235, *236, 237*
Mielina, 226
Mielinización, 226, *225,* 247
Mielomeningocclc, 250, *250, 251,* 250
Migración celular,
  angioblastos, 402
  células germinales primordiales, 377-378
  en la región craneofacial, 293
  hacia las gónadas, 377-378
  histogénesis en el interior del cerebro y, 232
Mioblasto, *177*
  cardíaco, 185
  posmitótico, 176
Miocardio, 100
Miocitos, factor potenciador-2, guarda anterior
Miogcnina, 179, guarda anterior Miometrio, 16,*16* Mionúcleo, 177, *177* Miosina, 176
  subunidad de cadena pesada, 181,*181*
Miotoma, 93, 95, *182,* 184 Miotoma occipital, 320 Miotubo, 176-177, *177* MIS; *véase* Sustancia inhibitoria mülleriana,
Milocondria, 13,*13,177* Mitosis, 2-3
  en el tubo neural inicial, *217*
  período de segmentación, 42, *42*
  factor de promoción de la, 42
Moco cervical, 16
  ciclo menstrual y, 20
  penetración espermática del, 28 Modelo de control morfogenético, 196-201, 199t, *200, 201, 202, 203, 204* Mola Hidatidiforme, 45, 128, *128*
Molécula de adhesión celular
  neural, 227, guarda anterior
  ncuronal, 72, *76*
  nuclear, 413 Molécula de la matriz extracelular, 256, *256, 257* Molécula decapentapléjica, 85t Molécula L 1,227
Molécula nodal, 85t, guarda anterior
Moléculas de adhesión celular, 72-73
  células de la cresta neural y, 255
  ectodenno neural y, 208
Monofosfato cíclico de adenosina, 86
Monosomía, 8, *138,* 138-140, *139,* 140t
Monstruo acardíaco, 125, *125*
Morfogén, *200-201,204* **Mórula,** 40, *41* Mosaico, 47 Motoneurona, 206
  músculo diana de, 228
  placa del suelo y, 220
Movimiento, 451, *452*
  y sensaciones del feto, 450-452, 451, *452*
Movimientos respiratorios fetales, 450-451
Msx-1, gen, 160, guarda anterior
  base molecular para entender la configuración del patrón del corte transversal en la placa neural, 220
  en el desarrollo de las extremidades, 200, *203*
  en el desarrollo de los dedos, 195
  en el desarrollo del diente, *306,* 307
  en los primordios faciales, 296
Msx-2, gen, 160, guarda anterior
  base molecular para entender la configuración del patrón del corte transversal en la placa neural, 220
  en el desarrollo del diente, 307, *306*
  sistema de conducción del corazón y, 422
Mucina cervical, 28 Mucosa gástrica, 327, *330* Muerte celular neuronal, 229 Muerte celular, 229
  ausencia de muerte celular normal, 146
  desarrollo de los dedos y, 195, *198*
  epidermis y, 152
Mujer
  función de los espermatozoides y, 28
  genitales externos, 387, 389, *391*
  inactivación del cromosoma X en, 45-46
  meiosis en, 5-9
  preparación del tracto para el embarazo, 15-21
  sistema de conductos sexuales de, 381, *382, 387, 388*
  transporte espermático en, 27-28 Müller, célula glial, 277 Músculo cardíaco, 185, 186
Músculo contrahentes, 205 Músculo factor intensificador-2, 178 Músculo piloerector, 159 Músculo, derivado de la cresta neural, 258t
  morfogénesis de, 183-184, *182, 183,* I83t
  motoneuronas y, 228 Mutaciones de ganancia de función, 82 Mutaciones genéticas, 140t, *141* Mutante *amélico,* 192-193, *194. 195* Muíante fidget, 269
Myf-5, factor de transcripción, 179, guarda anterior
MyoD, familia, 178, *178,* guarda anterior

N
N-acetilglucosamina, 64
Nariz, 300-302, *302*
N-cadherina, 95, 227, guarda anterior
NCAM; *véase* Molécula neural de adhesión celular
Nefrón, 454
  diferenciación del, 365
  formación de las arcadas, 365, *367*
Nefrotoma, *361,362* Ncocórtex, 240
Nervio olfatorio, 240 Nervio óptico, 270
Nervio vago
  inervación cardíaca, 420, *423*
  inervación esofágica, 325
Netrinas, 220, guarda anterior

Neumocito, 350
Neuroblasto, 216, 218, 225
  multipolar, 218 Neuroblastos simpáticos
migratorios, 230 Neurocráneo, 170-174,
171, 172, 173, 174 Neurocristopatías, 264-
265 Neurofibroma, 265
Neurofibromatosis, 140t, 265
Neurofilamento, 227 Neurofilamentos,
proteína, 217 Neurohipófisis, 17
Neurómero, 90, *89,* 107
  relación con los pares craneales, 223, 223t
Neurona
  autónoma, 230-231, *226*
  polaridad en, 227, *228*
Neuroporo
  anterior, 88
  caudal, 88, 215
  craneal, 88, 215 Neurotransmisores, 230-
231 Neurotropina-3, 432, guarda anterior
Neurregulinas, 226 Neurulación, 87-88, *87,*
88, 107 NGF, *véase* Factor de crecimiento de los
nervios, Nidina, 217
Nissl, sustancia de, 218 Nkx2 gen, 428,
guarda anterior Nkx5-1, factor de
transcripción, 283 Nkx5-2 factor de
transcripción, 283 N-myc, protoncogén,
349, guarda anterior No descendido,
testículo, 146, 393 No mielinizada, fibra
nerviosa, 226 Nodo aurículo-ventricular,
421 Nogina, 70, 214, guarda anterior
Norepinefrina, 257 *Notch,* guarda anterior
Notch, gen, 277 *Notch,* vía del gen, 284
Notocorda, 64, 67, *68,* 325
  formación de los precursores de los oligodendrocitos y, 218
  placa del suelo y *219,* 219-220
  proceso de la, 66, 67 NT-
3; *véase* Neurotrofina-3
Núcleo
  caudado, 239
  lenticulado, 239
  pulposo, 170
  rojo, 235
Núcleos
  cristalino, 271, *274*
  de la fibra muscular, 177
  de los pares craneales, 223
  picnótico 400
  pontino, 336

O
0-2A, célula progenitora, 218
Óbito fetal, aberraciones cromosómicas y, 9
Oct-3 gen, 43, guarda anterior
Odontoblasto, *305,* 306
Oído, 281-288
  externo, 288
  interno, *283,* 283-284, *284, 285, 286*
  malformaciones congénitas del, 289, *289*
  medio, 284-288

Ojo, 268-282
  coroides y esclerótica, 280
  cuerpo vitreo y sistema de la arteria hialoidea, 280, *281*
  formación de la córnea, 273-276, *276*
  formación del cristalino, 270-273, *272-273, 274*
  iris y cuerpo ciliar, 278-279, *280*
  párpados y glándulas lacrimales, 280-281, *282*
  primeros acontecimiento en el desarrollo del, 268-2701,259, *270,271*
  retina neural, 277-278, 278, *279*
retina y otros derivados de la copa óptica, 276-
280, *277, 278* Ojos ausentes, guarda anterior
Ojos, color de los, 279 Oligodendrocito, 218
Oligodendroglia, célula de, 226, *225*
Oligohidramnios, 113, 145, 211, 371
Oligospermia, 36 Ondulado, muíante, 95
Onfalocele, 336, *337,* 355, *355* Oocito, 381
  meiosis, 4-7, *6*
  recuperación para inseminación artificial, 36
Oogonia, 2, 380
Óptica, vesícula, 215, *215,* 268, *269*
Orgánico, mercurio, 142t Órgano de
Cortí, 284, *286* Organogénesis
  apariencia macroscópica en el desarrollo temprano, 105, *104, 105*
  formación a partir de las capas germinales embrionarias, 105, *106*
  susceptibilidad a desarrollo anómalo, 136, *136*
Órganos linfoides centrales, 315 Orificios
ureterales ectópicos, 377-375, *3 74* Orina,
formación de la, 363 Orofaríngea, membrana, *65,*
67, *103,* 104, 292,
  324 Orofaríngeo, teratoma, *4*
Oronasal, membrana, 301
Ortocromático, eritroblasto, *400,* 400
Osificación endocondral, 164, 165
Osteoblasto, 165 Ótica, plácoda, 92,
283, *284* Ótica, vesícula, 283, *284*
Otocisto, 283
Otx-2 gen, 225, guarda anterior
Ovario, 385-386
  cambios en el número de células germinales relacionados con la edad, 2, 4
  control hormonal del ciclo reproductor, 17
  descenso de, 385-386
  diferenciación de, 379-381, 381t
  preparación para el embarazo, 15, *15*
secuencia de la maduración de los folículos dentro
de, *10* Ovario, apéndice del, 386 Ovogénesis, 9-
13, *10, 11, 12* Ovotestis, 392 Ovulación
  pico de hormona luteinizante, 20
  procedimiento de la fecundación *in vitro* y transferencia embrionaria y, 35
  transporte y, 24, 25

Óvulo
  activación metabólica de, 33-34
  activación metabólica del, 33-34
  fertilización *in vitro* y transferencia embrionaria, 35-37
  maduración estructural y funcional de, 9-12, *10, 11, 12*
  maduración estructural y funcional final del, 9-12, *10, 11, 12*
  ovulación y, *6,* 25
  terminación de la meiosis y desarrollo de los pronúcleos en, 34
  terminación de la meiosis y desarrollo del pronúcleo en, 34
  transporte del, 25-27, *27*
  unión y fusión al espermatozoide, 32, 33
Oxicefalia, 174
Oxígeno, efectos de la concentración excesiva de, 144
  transferencia placentaria de, 122
Oxitocina, 163t

P
Pabellón auricular, 281
Padres
  edad de los, malformaciones congénitas y, 134, 135
  impronta de los, 44-45, *44,* 45t País de
residencia, malformaciones congénitas y,
  134, 136, 136t Paladar, 298-300,
299, 300, 301, 302 Palatina, amígdala,
313 Palatinos, procesos, 298
Paleocórtex, 240 Palmar
  almohadilla, *156,* 156-157
  arco, 210 Palmeados,
dedos, 145 Páncreas, 328
  anomalías del, 343, *343*
  anular, 343, *343*
  dorsal, *325*
  formación del, 340-344, *341, 342*
Pancreático, polipéptido, 344 Papila
dental, 306 Papilar, músculo, 419
Papilas dérmicas, 159 Paquitene, etapa,
5 Paradídimo, 382, *384,* 392
Paraendocrina, célula, 258t
Parafolicular, célula, 314 Paragenital,
túbulo 384 Parálogos, grupos, 82
Paramesonéfrico
  conducto, 381, *382, 384, 385, 387*
  restos del conducto, 392
Parametadiona, 142t
Paraórtico, cúmulo, 398
Parasagital, corte, *66*
Parasimpática, inervación del corazón, 420, *423*
Parasimpático, sistema nervioso 230, *232*
Parásito, gemelo, 52, *53,* 145 Paratiroidea,
hormona, 313 Paratíroides, glándula, 318, *318*
Paraxial, mesodermo, *66,* 92-93, *93,* 106, 294

Paraxis gen, 96, guarda anterior Pareadas,
plácodas del cristalino, 92 Pareado, dominio
de las proteínas *Pax,* 83 Pared abdominal,
defecto de la, 355-357
  defecto de cierre, 356, *356*
  ectopia coráis, 355 Pares
craneales, 242, 248t, *246,* 247
  relación con los neurómeros, 223, *223*
  rombómeros y, 223, *223*
Parietal, célula, 453 Parietal,
endodermo, 63, *65* Paroóforo,
386, 392 Parótida, glándula,
303, 303 Párpado, 280-
281,2*2 Parte distal, 238
Parte, intermedia, 238 Parto,
455,461,461
  cambios circulatorios durante el, 461-462
respiración pulmonar en el período perinatal, 462
Parto, trabajo de, 4585-461 *Pax* genes, 83, 90,
guarda anterior Pax-1 gen, 170 Pax-2 gen
  agenesia renal y, 371
  axones retiñíanos y, 270
  en el desarrollo del oído interno, 283
  en el desarrollo del oído, 283
  en el desarrollo del riñon, 361, *362*
Pax-3 gen
  base molecular para entender la configuración del patrón del corte transversal en el interior de la placa neural, 220
  en células premiogénicas, 203
  en la activación del MyoD, 178-180
  mutación del, 265
Pax-6, gen
  en la formación de las plácodas nasales, 300
  en la formación del cristalino, 270
  establecimiento del ojo, 269-270
Pax-7, gen, 220
PDGF, see Plaquetas, factor de crecimiento derivado
de las Pdx-1 factor de transcripción, 341,
guarda anterior Pedículo vitelino, 327, *329*
Pedúnculo cerebral, 235 Pelo, 159-160, *159*
Pélvica inflamatoria, enfermedad, 58 Pélvico,
riñon, 146, 372 Pene
  ausencia congénita del, 394
  duplicación del, 394 Peneana, uretra, *385*
Péptido natriurético auricular, 449 Péptido N-terminal,
86 Péptidos opiáceos, 124
Pequeño ojo, mutante, 269 Pérdida de la
función, mutaciones con, 82 Pericárdica
  cavidad, *99,* 100, *352*
  reflexión, *416* Pericárdico, celoma,
100 Pericardioperitoneal, canal, 348
Peridermo, 152, *153* Periférico, sistema
nervioso, 225-229
  factores que controlan el número y el tipo de conexiones entre las neuritas y los órganos diana, 228-229
  organización estructural de, *224,* 225-226, *225*
  patrones y mecanismos de los procesos de formación de las neuritas, 226-227, *226, 228*
relaciones entre las neuritas y sus dianas durante el
desarrollo de un nervio periférico, 228, 229
Periféricos, órganos linfoides, 319 Perineal,
cuerpo, 331 Periodontal, ligamento, 306
Peritoneal, cavidad, *325, 352,* 388 Perivitelino,
espacio, 32, 36 Permeable a sonda, foramen oval,
462 Permeable, ductus arteriosos, 438, *438*
Persistente
  canal aurículoventricular, *428,* 429
  conducto vitelino, 336, *336*
  membrana anal, 339
  proceso vaginal, 393
  síndrome de conducto mülleriano, 392
  tronco arterioso, 432, *432, 433*
PH
  activación metabólica del óvulo, 34
  de la vagina superior, 17
Piamadre, 242 Picnótico, núcleo,
400 Pie zambo, 211, 145 Pierre
Robín, síndrome de, 316, *316*
Pigmentaria, capa de la retina, 278
Pigmentaria, célula
  derivada de la cresta neural, 258t
en el iris, 279 Pigmentarias, tumor de células,
154 Pigopago, 52, *52* Pilórica, estenosis, 330
Pineal, cuerpo, 237 Pionero, axón, 227 Piramidal,
lóbulo tiroideo, 315 Pit-1 activador de la
transcripción, 241, contraportada Placa
  alar, *218,* 219
  basal, *218,*219
    formación de los nervios periféricos, 224
    región eferente, 235
  cardiogénica, 99
  cloacal, *101,* 104, 324
  coriónica, 114, 116
  epitelial, 121
  neural, 87-88, *87,* 88, 107 cefalización y, 292
    formación inicial de, 70, *74, 75* inducción
    primaria del sistema nervioso y,
214 migración de las células de la cresta neural y,
255 Placenta, 112-125
  circulación fetal y, 425
  circulación, 119-120, *119*
  cordón umbilical y, 117, 119,*119*
  embarazos múltiples y, *125,* 125-129
  endocrinología fetal y, 454-455
  estados patológicos de, 126-127, 128
  estructura de la vellosidad coriónica madura, *121,* 121, 122
  formación de las vellosidades coriónicas, 113-115, *114, 115*
  formación y estructura de la placenta madura, 116-120,;/*, 120t, 121t
  inmunología de, 124-125
  mesodermo extraembrionario y, 97
  previa, 59, 126-127
  relaciones macro de los tejidos coriónico y decidual, 115-116, *116, 117,* 118
  síntesis y secreción hormonal por la, 123-124
  transferencia placentaria, *122,* 122-123
Placentaria, barrera, 122
  transferencia, *122,* 122-123
Plácoda, 92, *90,* 160
  ectodérmica, 92, 90, 292
  nasal, 300, 302
  nodosa, en la inervación del corazón, 420, *423*
Plan corporal, 78-108
  apariencia macroscópica del embrión de cuatro semanas, *102,* 105, *105*
  capa germinal endodérmica en, 102-106
  cresta neural y, 92
  derivados de las capas germinales del embrión, 106-107
  desarrollo básico de la capa mesodérmica, *91,* 92
  factores de transcripción en, 81-83, 85, */
  formación de la sangre y los vasos sanguíneos en, 98, 101, *100*
  formación de los somitas individuales en, 93-95
  formación del celoma en, 96
  formación del corazón y los grandes vasos en, 98-101,99
  mesodermo de la placa lateral y, 96
  mesodermo extraembrionario y tallo de conexión, 96
  mesodermo intermedio y, 96
  mesodermo paraxial y, 92-93
  molécula de activación en, 85-86, 86t
  moléculas receptoras en, 86
  moléculas y morfología en, 87
  neurulación en, 87-88
  organización del somita y del plan segmentario corporal básico, 95
  plácodas sensoriales e inducción secundaria en la región craneal, 92, *90*
  segmentación del tubo neural en, 89-91
  sistema circulatorio en, 105, 106
  transducción de señales en, 86-87 Plaquetas,
factor de crecimiento derivado de las,
  402, guarda anterior
Plasmática
  membrana de la cabeza del espermatozoide, *30,* 31
  membrana del óvulo, *30,* 31, 32 Plasticidad de
la diferenciación de las células de la
  cresta neural, 258 Plegamiento lateral, de
la placa neural, 88, *88* Pleural, cavidad, *346,*
348 Pleuropericárdico, pliegue, *346,* 348, *353,*
353 Pleuroperitoneal, pliegue, *352,* 354
Plexo, 230
  anterior, *411*
  coroideo, 244
  medio, 411
  mientérico, 453

Pliegue cefálico, 102
Pliegue genital, 386, *390-391*
Pliegues neurales, 88, *88*
Pluripotencial, célula progenitura, *398*
Podocito, 364
Polar, cuerpo, 34
Policitemia, 427
Policromatófilo, eritroblasto, 400, *400*
Polidactilia, 140, 195, *197*
Polígono de Willis, 406
Polihidramnios, 330
Poliploidia, 9, 138
Poliquístico, enfermedad del riñon, 140t, *373,* 373
Polisindactilia, 199
Polispermia, 32
Polo embrionario, 55
Pontina, arteria, *407*
Porta intestinal anterior, 101, 102
Porta, vena, *412*
Portal, seno, *412*
Posbranquial, cuerpo, 314, *314*
Posductal, coartación, 438-439, *439*
Posganglionar, neurona, 230
Posicional, información, 203
Posmitótica, neurona, 232
Posmitótico, mioblasto, 176
Posnatal, vida, 461-462
Postacrosómica, membrana plasmática, 32
Posterior
  arteria cerebral, 408
  arteria comunicante, 406, *408*
  comisura, 240
  fontanela, 164, *163*
  hipófisis 17
  neuroporo, 88
  plexo, 411
  portal intestinal, 102, *101*
  saco linfático, 409, *414*
  vena cardinal, 408, *410*
Posteroinferior, arteria cerebelosa, *408*
Postótica, miotoma, 320 Potter,
faciesde, 371, *372* POU, familia de
genes, 83 PP-célula, 344
Prader-Willi, síndrome de, 45
Preauricular, fístula, 317 PreB
célula, 315 Precursora, célula
  esquelética, 164
potencial de desarrollo y destino del desarrollo de
la, 48 Precursores celulares de los músculos
axiales y de
  las extremidades, 1 83t
Predentina, 307
Preductal, coartación, 438-439, *439*
Preepicárdico, primordio, 100
Preesquelética, célula, 164
Preganglionar, neurona, 230
Premaduración-factor de promoción, 42
Prematuro, cierre del foramen oval, 428
Premaxilar, componente, 297, 298, *301*
Premelanosoma, 154 Premiogénica,
célula, 203 Primaria
  inducción, 70
  vellosidad, *110,* 113-114, *114*
Primario
  conducto néfrico, 354, *353*
  espermatocito, 7, 13
  estroma corneal, 274
  folículo, *6,* 10
  miotubo, 180, *181*
  oocito, 5, 9
  paladar, 297, 298
  saco linfático, 409, *414*
  saco vitelino, 64
Primer arco
  branquial, 313, *312,* 316,3/6
  mandibular, 313 Primer
cuerpo polar, 9
Primer mensajero en la transduccion de señales, 86
Primera bolsa faríngea, 313 Primitiva, estria, 64,
66
  regresión de la, 65-67
  relación con la placa neural, 74
Primitivo
  endodermo, 62, *63*
  nodulo, 64, 71, *71*
  surco, 64 Primitivos, cordones
sexuales, 378 Primordial
  célula germinal, 2, *3,* 377-378
  folículo, *6,* 9, *10,* 380
Primordio
  adrenocortical, 378
  auricular y ventricular, 410
  Bolsa de Rathke, 238
  de la extremidad, 191-192, *192*
  del pelo, *160*
  endocárdico, 100
  facial, 296
  hepático, 335, 340
  miocárdico, 100, 410
  precartilaginoso, 164
  proepicárdico, 100
  tiroidea, *296*
  traqueal, 341
  tubular, 361 Primordios,
adrenocorticales, 378
  endocárdicos, 100
  faciales, 296 Proatlas, 169, *168*
Problemas del desarrollo, 132-148
  ausencia de fusión, 147
  ausencia de muerte celular normal, 146
  campos defectuosos en, 147-148
  defectos de las capas germinales, 148
  defectos del receptor en, 147
  del oído, 289, *289*
  del sistema nervioso, 249-251
  destrucción de estructuras ya formadas en, 146-147
  detención del desarrollo en, 146
  duplicaciones e inversión de la asimetría, 145
  efectos secundarios a otras alteraciones del desarrollo, 148
  factores ambientales en, 141-145
    factores maternos, 145, 146
    teratógenos químicos, 141-144
  factores físicos en, 144
  factores genéticos en, 138-141
    estructura eromosómica anómala, *140,* 141
    mutaciones genéticas, 140t, 141
    número anormal de cromosomas, 138, 140t
  factores maternos en, 144-145
  factores mecánicos en, 145
  fallo en la migración, 146
  hipoplasia e hiperplasia, 147
  interacciones tisulares inductivas defectuosas, 144-146
  patrones de desarrollo anormal, 137
  períodos de susceptibilidad, 136, *137*
  problemas en la reabsorción de tejidos, 146
Probóscide, 309 Proceso, costal, 168
  infundibular , 237
  lámina, *66,* 67, *71*
  maxilar, 296
  nasal lateral, 292, 301
  nasal medial, 295, 301
  palatino lateral, 298-299, *300*
  palatino mediano, 298, *300*
  vaginal, 385, *388* Procordal,
mesodermo, 294 Proctodea, membrana,
101, 104, 331 Proctodeo, *101,*
104,331,334 Proeritroblasto, *400*
Profase, 4, 5 Progenitora, célula
  epidérmica, 154
  hematopoyética, 398
Progenitora
  célula, 260
  célula, factor, 378
Progesterona, 123
  células luteínicas de la granulosa y, 29
  ciclo reproductor femenino y, 20
  desarrollo de la glándula mamaria y, 160-163, *163*
  naturaleza química y función, 19t
  secreción por el ovario, 17 Progreso, zona de,
202, *203* Prolactina, 17, 19t, 163 Prolactina,
factor inhibidor de la, 19t Proliferación, defectos
de, 264 Proliferativa, fase del ciclo reproductor
femenino,
  19-20
Prominencia
  frontonasal, 292
  mandibular, 296 Pronéfrico,
conducto, 96, 361, *362* Pronefros,
96, 361 Pronúcleo
  desarrollo en el óvulo, 34
  fertilización *in vitro* y, 36, 37
  inyección de, 50, *49*
Propiltiouracilo, 142t
Prosencéfalo, 89, 215, *215*
  formación y segmentación del patrón cráneo-caudal, 225
  influencia de la nogina y la cordina sobre, 214
  organización fundamental y controles del desarrollo de, 91
  segmentación del tubo neural, 89
Prosómero, 222, 225
Prostaglandina F_2, 29, 461

Prostética
  glándula, 381-383, 385
  uretra, 385
Prostático
  líquido, 28, *28*
  utrículo, 122,
384 Protaminas, 13
Proteasas, 414
Proteín cinasa, 86
Proteína 2 del ciclo de división celular, 42
Proteína acida glial de las fibrillas, 218
Proteína morfogenética ósea-2
  apéndices epidérmicos y, 160
  diferenciación de las células de la cresta neural
    y, 258
  en el desarrollo de los dedos, 195
  en el desarrollo del diente, 307
  en la formación del cartílago, 202
  expresión de Mash I y, 260 Proteína
morfogenética ósea-4, 95-96
  bloqueo por la nogina y la cordina, 69
  en el desarrollo de los dedos, 195
  en el desarrollo del diente, *306,* 307
  en el desarrollo del pulmón, 349
  en la formación de la placa del techo y la placa
    alar, 221,22/
  en la formación del cartílago, 202
  expresión de Mash 1 y, 260
  inhibición del tejido neural, 214
  portales intestinales anterior y posterior y, 102
Proteína morfogenética ósea-6, 202 Proteína
morfogenética ósea-7
  en el desarrollo de los dedos, 195
  en el desarrollo del diente, 307
  en la formación de la placa del techo y la placa
    alar, 221
  en la formación de los túbulos, 364
Proteína nodal, 72, 73 Proteínas
contráctiles, 181
  cristalinas, 271
  membranosas, 86
  morfogcnéticas óseas, 85t, 165
Proteoglicanos
  en el líquido folicular, 12
  específico del cartílago, 173
  formación de las glándulas salivales, 303
  ramificación pulmonar y, 349
Protimocito, 315
Protuberancia, 235, *236, 238, 239*
Proximodistal, eje, 191 Proyectil,
vómito en, 330 Psoriasis, 156
Pubertad, meiosis en el varón después de la, 9
Pulmón
  etapas del desarrollo, *346,* 349, *347*
  fetal 449-450
  malformaciones macroscópicas de, 348
  respiración en el período perinatal, 462-464
Pulmonar, vena, 408, *413, 416*
  arco, 404, *405*
  arteria, 404, *416*
    circulación fetal y, 426, *424*
  atresia, 348, *434,* 433-435
  circulación fetal y, 426, *424*
  común, vena, *413*
  estenosis, *434,* 433-435
  hipoplasia, 450
  retorno pulmonar anómalo, 440, *440*
  surfactante, 348, 450, 462
  tracto de salida, 418
    tronco, circulación fetal y, 424
  yema, 344 Pulso, frecuencia del, en el
feto, 444 Punto mediano de bisagra, 88
Purkinje, fibras, 186,421

Q
Queratina, 154, *154, 155,155*
  inducción mesodérmica y, 70
Queratinocito, 154, *154* Quiasma
óptico, 240 Quimera, 47
Químicos teratógenos, 141-144
Quimioatracción, 227
Quimiorrepulsión, 220
Quimioterapéuticos, agentes, 142t
Quiste
  conducto vitelino, 336, *336*
  del uraco 375, *375*
  lateral 317, *317*
  pulmonar, 348
  seno, 317

R
R.A. *véase* Ácido retinoico
Radiación ionizante, 144
Radiactivo, yodo, terapia con, 137t
Radiada, hemimelia, *203* Radial
  arteria, *210*
  célula progenitora, 218 Radical
fringe gen, 196, guarda anterior
Radiografía, fetal, 456 Rafe, 387
Ramo comunicante gris, 230 Raquisquisis,
249, 249 Rata, gen de la hormona de
crecimiento, 50 Rathke, bolsa de, 237, *325*
  bolsa, gen portador de homeocaja, 237, contra-
    carátula
  bolsa, primordio de la, 237
Rayos X, fetal, 456
Raza, malformaciones congénitas y, 138
Reacción, acrosómica, 31-32
  decidual, 56, 115 Receptor de la
superficie celular, 86 Receptor, defectos
del, 147
  molécula, 88 Recíproca,
translocación, *140,* 141 Recto, *325,
328, 329,331,334* Rectouretral, fístula,
339 Rectouterino, fondo de saco, 59
Rectovaginal, fístula, *339*
Rectovesical, fístula, *339* Recurrente
laríngeo, nervio, 344, 404 Redondo,
ligamento, 386, *386* Reducción,
división de, 4 Reelina, 232 Reflejo,
arco, 226 Región
  craneofacial, 293, 294
  ístmica, 225
  lumbar, de la columna vertebral, 166
  occipital, de la columna vertebral, 166
Regionalización del sistema nervioso central, 69
Regla pareada, genes, 79 Regresión caudal,
síndrome de, 148 Regulador, desarrollo, 47 Renal,
agenesia, 113, 146, 371, 371-372, *372,* 454
  arteria, 374, *406*
  hipoplasia, 372
  pelvis, 368
  vena, 409
Reproducción
  establecimiento de la edad del embarazo, *23,* 24
  preparación antes del embarazo, 2-38
gametogénesis, 2-15; *véase también,* Gametogénesis interacciones hormonales en el varón, 21-22 tracto reproductor femenino, 15-27
Reproductores, tejidos diana, 17-18 Residual,
cuerpo, 13
  luz, 238 Resonancia magnética
nuclear, 458, *459*
  fetal, 147
Respiración, 450-451
Respiratoria, síndrome de dificultad, 348, *348,* 450
Respiratorio, bronquiolo, 349, *347*
  divertículo, 344
Respiratorio, sistema, 344-352
  etapas en el desarrollo del pulmón, *346,*
    349-352, *347*
  fetal, 449-450
  formación de la laringe, 344
  formación de la tráquea y el árbol bronquial,
    344-349, *345, 346*
  malformaciones de, 348, *348*
Respuestas inmunológicas
  celulares, 315
  humorales, 315 Restos del conducto
vitelino, 336, *336 Rete ovarii,* 380 *Rete
testis,* 379, *380, 384* Retículo epitelial,
315 Reticulocito, 400, *400* Retina
neural, 277-278, *278, 279* Retina
  neural, 277-278, *277, 278*
otros derivados de la copa óptica y, 276-280, *277,
278* Retinoico, ácido
  control de la expresión de los genes Hox, 222
  desplazamientos en la organización segmentaria
    global de las vértebras, 168
  efectos teratogénicos de, 143-144
  en el desarrollo de la cara 296
  formación de las extremidades y, 189
  holoprosencefalia hereditaria y, 310
Retorno pulmonar anómalo, 440, *440*
Retraso mental, 251 Retroflexión de la
cabeza, 452 Retroperitoneal, saco
linfático, 409 Reversión de la simetría,
54, *54* Revestimiento del saco vitelino,
112
  gen oct-3 y, 43 Revestimiento,
endocárdico, 100
  mucoso del endometrio, 16
r-Fng; *véase* Radical fringe

Rh, enfermedad por, 113 Rh,
incompatibilidad, 123
Ribonucleico, ácido, 6-7
Ribosómico. ácido ribonucleico, 6
Rinencéfalo, 240, *244* Riñon.
361-375
anomalías congénitas del. *370,* 370-375
agenesia renal, 113, 146, *371,* 371-372, *372*
arteria renal, 374
cambios posteriores en, 365-367, *368,* 369
circulación fetal y, *424,* 425 duplicaciones
renales, 372 enfermedad del riñon
poliquístico, 374, *374* extrofia vesical, 375,
375 fetal. 454
formación de la vejiga, 367, *369*
hipoplasia renal, 372
migración y rotación renal, *372,* 372-373, *373*
orificios ureteralcs ectópicos, 374, *374*
primeras formas de, 361-363, *363* producción
de eritropoyetina en, 399 quistes, senos y
fístulas del uraco, 375, 375 ectópico, 372 en
herradura, 373, *373* mesonéfrico, 454
metanefros, *362, 363,* 363-365, *364, 365, 366.*
367 Ritmo, método de control natal. 20
Rombencéfalo, 89. *216,* 215
factor-8 de crecimiento de los fibroblastos y,
214 formación y segmentación del patrón
cráneo-caudal, 221-224, *222, 223, 224* labios
rómbicos y, *238*
neuronas parasimpáticas preganglionares y, 229
patrones moleculares de, *89,* 89-90 segmentación
del tubo ncural. 89 Rómbicos, labios, 235, *238*
Rombómero, 90, *89* ácido retinoico y, 144
formación y segmentación del patrón cráneo-
caudal, 221-225 migración de la cresta neural en
la cabeza y, 260,261 Rotación lateral de la
cabeza, 451 Rpx; see Rathke, homeocaja de la
bolsa de, Rubéola, 132
causa de defectos congénitos, 14 lt
efectos teratogénicos de, 137t
sordera del oído interno y, 289
transferencia placentaria de la, 123

S
S, fase, 42
Saco, aórtico, 404, *405*
conjuntival. 281
dental, 307
lacrimal, 297 Saco vitelino.
112,111,*113,* 118
células germinales primordiales en el, 377
definición a partir del tubo digestivo, 102
formación de sangre y vasos sanguíneos, 101-
102. *100*
hematopoyesis, 397
implantación y. *57*
revestimiento endodérmico del, 62 Sacra,
región de la columna vertebral, 166 Sacro.
166
Sacrococcígeo, teratoma, *4,* 65
Sagital, corte, 66
seno, *411*
sutura. 173 Salida aórtica, 420 Salival,
glándula. 303, 303 Sangre placentaria
materna, 121-122 Sangre que entra y sale del
corazón fetal. *449*
formación de, 97-98, *98*
materna, 116 Sarampión
alemán, 1411 Sarcómero, 177,
177 Satélite, célula, 178
Schwann, célula de, 226, *225*
Sebácea, glándula. 159 Sebo,
159 Secretora, célula, 241
fase del ciclo menstrual, 20
Secundaria,
ncurulación, 88
vellosidad. *Mi, 114*
Secundario
espermatocito, 7. 9. 13
estroma 275
folículo. 12, 19
mesénquima, 95
miotubo, 180, *181*
oocito, 9
paladar. 298, *301*
saco vitelino, 63, *65*
Sedantes, 142
Segmentación, 40-54
biología molecular y genética de la, 43-46
fecundación *in vitro* y, 35-37
impronta de los padres, *44,* 44-45, 45t
inactivación del cromosoma *x,* 45-46, *46*
manipulaciones experimentales de los embriones en segmentación, 49-50
morfología de, 40-42, *41*
propiedades del desarrollo de los embriones en
segmentación. 46-49 Segmentación de la región
craneofacial temprana. 293-294, *295*
del corazón temprano, 413
del tubo neural. 89-91,90
proceso de, 79-80, *79*
Segmentaria,
gen de polaridad, 79-80
lámina, 92
ventral, arterial, 405, *406,* 406t Segmento
intermaxilar, 297 Segunda bolsa faríngea, 313
Segundo arco bronquial. 313 Segundo mensajero
en la traducción de señales, 86 Scinalbrinas, 227,
guarda anterior Semen, 27-28, *28* Semicircular,
canal, 283, *286* Semilunar, vahada, 420, 422
Seminal, líquido. 27-28, *28* Seminal, vesícula, 14-
15, 381-383, *384, 385* Seminífero,
epitelio, 13
rúbulo, 13, 379, *380*
Seno
auricular, 289, *289*
cavernoso, 411
cervical, 313, *314*
coronario, 408, *411, 412*
de las venas, 416
del uraco, 375, *375*
lateral, 317, *317*
marginal, 208
urogenital, *325,* 331. *334,* 367, *386, 388,*
390-391 venoso, 408, *409, 412.*
416, 418 Sensitivo axón, 206
sistema nervioso derivado de la cresta neural. 258t
fetal. 450-452. *451, 452* Sensorial, plácoda, *90,*
92 Sentidos, órganos de los. 268-290 oído, 281-
290 externo, 288, *288*
interno, *288,* 283-284, *284. 285, 286*
malformaciones congénitas del. 289. *289*
medio, 284-288, *286, 287* ojo, 268-281
coroides y esclerótica. 280 cuerpo vitreo y
sistema de la arteria hialoidea, 280, *281*
formación de la córnea, 273-276, *276*
formación del cristalino, 270-273, *272-273,*
274 iris y cuerpo ciliar, 278-279, *279*
párpados y glándulas lacrimales, 280-281,
282 retina neural, 277-278, *278* retina y
otros derivados de la copa óptica,
276-280, *277, 278* sucesos iniciales en el
desarrollo de. 268-270. *269, 270, 271* Señal,
molécula de, 80, 85-86, 86t, 85t, 107
en la diferenciación de los somitas, 95, *94*
Señales morfogenéticas. 196, *199* Señales,
transducción de las, 86-87, 80 Septado, útero,
393 *Septum*
primum, 419
primum interauricular, *A\5,419*
secunchim, 417,419 spurium,
419
Iransversum, 335, *351. 352. 353. 354*
Sérica, albúmina, 340 Serina/treonina
cinasa, 86 Scrotonina, 260 Sertoli,
célula de, 379
en el epitelio seminífero, 13
principales funciones de, 21
Seudohermafroditismo, *143,* 392
masculino, 392 Scx, región determinante del,
cromosoma Y, contracarátula Sexo del futuro
embrión. 34 Sexo, región determinante del,
cromosoma Y, 376 Sexto arco aórtico, 404 Sexual,
cromatina, 45, 368 diferenciación,
368, *376,* 376, 392

Sexuales, cromosomas análisis de los, 147
variaciones en el número, 140t Sexuales, sistema
de conductos, 381-386 descenso de los ovarios,
385-389 descenso de los testículos, 384-385, *388*
femeninos, 385-386, *386, 387, 388* masculino,
383, 381-383, *384, 385* sistema de conductos
sexuales indiferenciado, 381,552 SF- 1; *véase*
Esteroidogénico, factor-1 Shh; *véase* Sónico,
puerco espín Siameses, gemelos, 52, *52, 53*
Sífilis, 1411 Sigmoide, seno, 411 Simiano,
pliegue, 139, *139* Simpática, fibra nerviosas del
corazón, 420, *423* Simpático, sistema nervioso,
230 Simpáticos, ganglios, 230 Simpatoadrenal,
célula progenitura, 260 Simpatoadrenal, linaje,
260 Sinapsis, 228, *229* Sináptica, vesícula, 228
Sincitiotrofoblasto, 55, *57,* 114 coriocarcinoma y,
128 síntesis y secreción de las hormonas placentarias, 123-124 vellosidades
coriónicas, 121, 122 Sindactilia,
146, 195, *198* Sindecán, *306,* 307
Síndrome de alcohólico fetal, 123, 143, *143*
Síndrome de hidantoínas fetales, 142, 143
Sínfisis púbica, *388* Sinistroventral, cresta
del cono, 418 Sinoauricular, nodulo, 422
Sintrofoblasto, 54 Sinusoide, 335
Sirenomelia *133,* 148 Sistema cardiovascular,
397-442 circulación fetal, 424-426 corazón,
410-422
comienzo de la función 422-424
cronograma del desarrollo normal y anormal,
425t división de las aurículas, 415
división del tracto de salida, 420 formación
de las asas del, 411-412 inervación 420
orígenes celulares, 410-411 partición de los
ventrículos, 418-420 separación aurículo-ventricular, 414-415 separación de las
aurículas de los ventrículos,
414-415 sistema de conducción,
420-422 desarrollo de las arterias,
403-407
arcos aórticos y sus derivados, 403-405, 404t
cabeza, 405-406 coronarias, 407
ramas principales de la aorta, 405 desarrollo de
las venas, 407-408 cardinales, 408-409
pulmonares, 408 vitelinas y umbilicales, 408
desarrollo de los conductos linfáticos, 409-410
desarrollo del sistema vascular, 397-410
aspectos celulares de la hematopoyesis,
397-398 eritropoyesis, 399-401
hematopoyesis embrionaria, 397-398
síntesis de hemoglobina, 401, *401,* 40 lt
malformaciones del corazón, 427-434
arteria subclavia derecha que nace en el cayado de la aorta, 437 atresia mitral, 430 atresia
tricuspídea, 429-430 canal aurículo-ventricular persistente, 429 cayado aórtico
derecho, 436, *436* coartación de la aorta,
438-439 defecto del tabique interventricular,
430, *430* defectos del tabique interauricular,
427,
427-429 *ductus* arterioso permeable, 438,
438 duplicación de cayado aórtico, 436, *436*
estenosis aórtica y pulmonar, 433-435, *434*
interrupción del cayado aórtico izquierdo,
437, *437* malformaciones del sistema
linfático, 440 malformacones de las venas
cavas, 440 transposición de los grandes
vasos, 433 tronco arterioso persistente, 432,
432
vasos sanguíneos embrionarios, 401-403
Sistema digestivo, 324-359
desarrollo de la capa germinal endodérmica,
102-105
división de la cloaca 331
esófago 324-325, *325*
estómago, 325-327, *327*
fetal, 452-453
hígado, 335-340
histogénesis del tracto intestinal, 331-335
intestinos, 327-331
malformaciones del
esófago y el estómago 330, *330*
hígado y páncreas, 343, *343*
tracto intestinal, 336-339, *337, 338, 339*
páncreas, 340-344 Sistema
gastrointestinal, 324-342, 344
circulación fetal y, *424,* 425
divición de la cloaca, 331, *334*
esófago, 324-325, *326*
estómago, 325-327, *327, 328, 329*
hígado, 335, 340, *340, 341*
histogénesis del tracto intestinal, 331-335, *334*
intestinos, 327-331, 33 lt, 332, *333*
malformaciones
del esófago y el estómago, 330, *330*
páncreas, 340-344, *342*
tracto intestinal, *336,* 336-339, *337, 338, 339*
hígado y páncreas, 343, *343* Sistema genital, *376,*
368, 376-381, 386-387, 389-394
etapa indiferenciada de, 386, *389, 390*
femenino, 387, 389, *391*
malformaciones de, 392-394, *393, 394*
masculino, 386-387, *390* Sistema
metanéfrico de conductos, *363* Sistema
muscular, 175-186, **175t**
anomalías del músculo esquelético, 184-185
desarrollo en las extremidades, 203-205
determinación y diferenciación del músculo esquelético, 175-180, *177, 178, 179, 180*
facial, 298, 313
morfogénesis del músculo, 183-186, *185, 183,*
183t
músculo cardíaco, 185-186, *185*
músculo liso, 186
Sistema nervioso, 214-254
aspectos moleculares de la gastrulación, *71,* 71-72
autónomo, 229-231, *231, 232*
base molecular de la asimetría izquierda-derecha, 73, *73*
derivado de la cresta neural, 25 8t
desarrollo de la función neural, 242, 245-248,
252
desarrollo en las extremidades, 205-206, 207
diencéfalo, 236-238, *241*
enfermedad de Hirschsprung y, 232
entérico, 260
establecimiento de, 214
formación inicial de la placa neural, 70, *74, 75*
formación y segmentación del patrón cráneo-caudal, 221-224
histogénesis en el, 215-221, 232-233, *234*
linajes celulares en, 216-218, *217*
organización fundamental del tubo neural en
un corte transversal del, 218-221, *218, 220,*
221 proliferación en el tubo neural, 215-216,
217
inducción mesodérmica, 70, *70*
inducción neural 67-69, *69*
malformaciones congénitas del, *249,* 249-251,
250, 251
médula espinal, 233-234, *234*
mesencéfalo, 235, *240*
metencéfalo, *237,* 235, *236, 239*
mielencéfalo, 234-235, *236, 237*
pares craneales, 242, *246,* 248t, *247*
patrones y mecanismos del crecimiento de las
neuritas, 226-227, *226, 228* organización
estructural de, *224,* 225-226, *225*
perférico, 225-229
factores que controlan el números y el tipos
de conexiones entre las neuritas y los órganos, 228-29 relaciones neurita/diana durante
el desarrollo de los nervios periféricos,
228,229
primeras etapas en la formación del, 87-88, *87,*
88,215,216
telencéfalo, 238-240, *242, 243, 244, 245*
ventrículos, meninges y formación del líquido
cefalorraquídeo, *245,* 240-242, *246* Sistema
nervioso autónomo, 229-232, *231*
derivado de la cresta neural, 25 8t
diferenciación de las neuronas autonómicas,
230-231
enfermedad de Hirschsprung, 232
sistema nervioso parasimpático, 230
sistema nervioso simpático, 230 Sistema
porta hipotálamo-hipófisis, 17, 19t Sistema
tegumentario, 152-163
dermis, 157, *158*
epidermis, 152-157, *153, 154, 155*
glándulas mamarias, 160-163, *162, 163*
pelo, 159, *159 Situs*
irtversus, 54, 73, 145 S-
100, proteína, 147

Slug, factor de transcripción, 221, 255, guarda
  anterior *Small eye,* mutante,
269 Sobresalto, movimiento de,
451 Somático, mesodermo, 96
Somatomamotropina, 17, 19t
  coriónica, 123
Somatopleura, 96
Somatostatina, 340-342, 344
Somatotrofo, 241 Somita
  formación de las extremidades y, 189, *189*
  formación de, 93-95, *94, 93*
  migración de las células de la cresta neural y,
   256
  organización de, 95-96, 94t, *95*
  origen de los músculos del tronco a partir de,
   182, 183
  origen del músculo esquelético, 175, 175t
Somitómero, 92, *92,* 175t, 175
  caudal, 92, 93
  craneal, 92 *Sonic hedgehog,* 86, 86t, 95,
guarda anterior
  apéndices epidérmicos y, 160
  asimetría del cuerpo y, 73, *73*
  en el desarrollo de las extremidades, 196-197,
   199-201
  en el desarrollo de las vértebras, 168
  en el desarrollo del diente, *306,* 307
  en el desarrollo del pulmón, 349
  en la formación de la cara y las mandíbulas, 296
  holoprosencefalia hereditaria y, 310
  inducción neural y, 72
  placa del suelo y, 220, *221*
  portal intestinal anterior y posterior y, 107
  prosencéfalo y, 225
  proteínas, 85
Sordera congénita, 289
Splotch, mutante, 203
Sry; *véase* Sexo, región determinante del, cromosoma Y Subaracnoideo, espacio, 240 Subcardinal supracardinal anastomosis, *410* Subcardinal, vena, 408, *409* Subclavia, vena, *409,* 411 Subcutánea grasa, 444 Succción, 453
Succción, reflejo de, 242, *452,* 453 Suelo, placa del, *218, 219,* 220, *221* Superficial epitelio, en el endometrio, 16 Superficie, ampollas de, 152, *153* Superior, arteria cerebelosa, *407* Superior, arteria mesentérica, 329, 328, *406* Superior, glándula paratiroides, 314 Superior, nervio laríngeo, 344
Superior, vena cava, 408, *410, 411, 412, 416, 419*
  circulación fetal y, 424, 426 Superior,
vena mesentérica, 412 Superiores,
edículos, 235 Supernumeraria,
extremidad, 195, *197* Supernumerario,
pezón, 160 Supernumerario, riñon, *371,*
372 Supracardinal, vena, 408, 410
Suprarrenal, vena, 410 Supratensilar,
fosas, 313
Surco,
  hipotalámico, 236
  interventricular, *416*
  laringotraqueal, 344
  limitante, 219, 236
  nasolacrimal, 297
  neural, 87, 88, *88*
  óptico, 268, *269*
  terminal, 416
Surfactantc, 348, 462
Sustancia gris,
  fibras nerviosas no mielinizadas en, 226
  histogénesis en el interior del sistema nervioso
   central, 232-233, *234*
  neurona preganglionar en, 230
  zona ventricular y, 218-219 Sustancia
inhibitoria mülleriana, 85t, 379, 381,
  384, guarda anterior
Sustancia negra, 236 Sutura
coronal, 174 Sutura de la línea
media, 299

T
T gen, 72
TLinfocito, 319, 398
T mutantes, 72
Tabaquismo, defectos congénitos y, 145
Tabicación aurículo-ventricular, 413-414
Tabique,
  aortopulmonar, 263
  interauricular, defectos del, *427,* 427-429
  interventricular, *418,* 418, 420
  defecto del, 430, *430* nasal,
300, 301 Tálamo, 236
Talidomida, 132, 133-136, 137t, 142, 142t
*Talipes equinovarus, 2*11 Tallo corporal,
68, 96 Tallo óptico, 270, *271* Tamm-
Horsfall. glucoproteína de, *365,* 365 Tapón
mcatal, 288 Teca,
  célula de la,
cuerpo lúteo del embarazo y, 29 interacciones endocrinas en, 12, // *versus* célula de Leydig en el varón, 211 externa, 11.// folicular, 11 interna, 11,// *Tectum,* 235
Techo, placa del, 218, *219*
Tegmento, 235
Tejido ectópico, paratiroideo o tímico, 318, *318*
Tejidos,
  conectivo, 258t
  de la región craneofacial, 294, *295*
  deciduales, 115-116, *117* desarrollo de las
  extremidades y, 201-209 esqueleto, 201-
  203, *205, 200* inervación, 205-206, *207,*
  208 musculatura, 203-205 vascularura,
  207, 208, 206-209, *210* esqueleto, 164-
  175 apendieular, 175
   columna vertebral y costillas, 165-170,*165,*
    166, 167, ¡68, 169, 170
   cráneo, 170-174, 171, 172, *173, 174*
  extraembrionarios, 110-111, ///, *112*
  interacciones en el desarrollo del diente, 306,
  304 interacciones hormonales durante el ciclo
  reproductor femenino, 19-21, *20* interacciones
  inductivas defectuosas, 145-146 músculo, 175-
  186, 175t
   anomalías del músculo esquelético, 184-185,
   185 determinación y diferenciación del
   músculo esquelético, 175-180, *176, 177, 178,*
   179, 180 morfogénesis del músculo, 183-
   184, *182,*
   183, 183t músculo cardíaco, 185-
  186, *185* músculo liso, 186
  problemas en la reabsorción, 146
  reproductor diana, 17-19 sistema
  tegumentario, 152-163 dermis, 157-
  158, *154*
epidermis, 152-157, *153, 154, 155, 156, 157* pelo, 158-160, 158,759 glándulas mamarias, *160,* 160-163, 161 tiroideo ectópico, 317, *317, 318*
Telencefálica, vesícula, 238 Telencéfalo, 93, 215, *215, 216,* 238-240, *242, 243,*
  244 Telofase, 5 Temperaturas extremas, efectos
teratogénicos de
  las, 144 Temporal lóbulo, 238
Tenascina, *257, 306,* 307, 349
Tensor del tímpano, músculo, 287
Teratógenos, 132
  curva de susceptibilidad generalizada, 136, *136*
  paladar hendido y, 308
períodos y grados de susceptibilidad de los órganos embrionarios a los, 136, *137,* 137t químicos, 141-144, 142t, *143* Teratología, 132 Teraloma células germinales primordial mal dirigidas, 2, *4* estría primitiva y, 65 Tercer arco faríngeo, 313 Tercer ventrículo, 236 Tercera bolsa faríngea, 313 Terciaria, vellosidad, 114, *114* Terciario, folículo, *6,* 12 Terminal
bronquiolo, *347*
vellosidad, 120, 121
Testicular
  descenso, 394
  líquido, 27-28
síndrome de feminización, 161, *162,* 383, 392 defectos del receptor en, 147 mutación genética en, 140t Testículo, 381
  apéndice del, 384, 392 descenso
  del, 384-385, *388* diferenciación
  del, 378-379, *379* ectópicos, 393
  factor de determinación del, 376
Testosterona, 123
  desarrollo del conducto mesonéfrico y, 383

  efectos sobre el conducto mamario, 161,*162*
  naturaleza química y función, 19t
  regiones del tracto reproductor masculino sensibles a la, 383, *385*
  síntesis de, 21 Tetraciclina, 137t, 142t, 144
Tetralogía de Fal(ot, 434 Tetraparental, embrión,
47 TFG-beta; *véase* Transformación del
crecimiento,
  factor-beta de Tie-2 receptor de la tirosina
cinasa, 402, contracarárula Tímicas, hormonas, 315
Timo, 313, 315, *319* Timocito
precursor, 315 Timpánica, 281, 313
Timpánica, membrana, 281, 285
Timpánico, anillo, 287 Tímpano,
281, 285 Tipo 11 coágeno, 173
Tipo A espermatogonia, 13 Tipo B
espermatogonia, 13 Tipo-1
astrocito, 218 Tipo I célula alveolar,
348 Tipo-2 astrocito, 218
Tiroestimulate, hormona, 454
Tiroglobulina, 315 Tirogloso,
  conducto, 146, 315
  remanentes del conducto, *317,* 317, *318,* 318
Tiroideo, divertículo, 315 Tiroides, *314,* 315
  fetal, 454
  papel en la deshidratación de la córnea, 275-276
Tirosinasa, 154 Tirotrofo, 241 Tirotropina,
  coriónica, 123
  hormona liberadora de, 454 Tiroxina,
275 Tomografía computarizada, 458, *458*
  del cráneo, 172 Torácica, región de la
columna vertebral, 165 Torácico, conducto,
413, *414* Toracopagos, gemelos unidos, 52,
52 Tórax con tórax, fusión, 52, *52*
Totipotencial, cigoto, 74 Totipotencial,
término, 46, 48 Toxoplasmosis, 141, 141t
Tracto de salida,
  división de, 420, *421, 422*
  malformaciones de, 430-435
    estenosis aórtica y pulmonar, *434,* 433-435
    transposición de los grandes vasos, 433
    tronco arterioso persistente, *432,* 432, *433*
origen celular de, 412 Tranquilizantes, 142
Transabdominal, descenso, 384 Transcripción,
factores de, *81,* 8 lt, 81-85, 82, *83, 84, 85*
  en el desarrollo del sistema circulatorio, 80, *80,* 105
  en el desarrollo temprano del corazón, 97
  músculo, *178,* 178-180, *179, 180*
Transdiferenciación de las células cromafines, 260
Transferencia embrionaria, 35-37, *35, 36, 37*
Transferencia placentaria,
  de gases, 122
  de medicamentos, 123
  de nutrientes, 122
Transferrina, 123
Transformación del crecimiento, factor-fj, 12, 85, 86t, guarda anterior,
  diferenciación celular de la cresta neural y, 260
  en la diferenciación del músculo, 176
  en la formación de los vasos sanguíneos, 402
  en la formación del corazón, 415
  en la formación del paladar 300
  expresión de genes *Hox* y, 82
proliferación de los queratinocitos y, 156
Transformación homeótica, 168 Transfusión
sanguínea fetal, 459 Transgénico, embrión, *49,*
50 Transmembrana, dominio del receptor de la
superficie celular, 86 Transporte,
  axonal, 227
  del embrión, 50-59
    embarazo ectópico y, *58,* 58-59, *59* fallo
    embrionario y aborto espontáneo, 56
    gemelos y, 57, 51-54, *52, 53, 54*
    implantación en el revestimiento uterino, 55-56, 55t, *57* mecanismos de transporte
    de las trompas de
      Falopio, 54-55
    zona pelúcida y, 50
  del gameto, 25-38
espermatozoide, 27-29, *28* formación y función
del cuerpo lúteo, 29-30 ovulación y, 25, 26 óvulo,
25-27, *27* Transposición de los grandes vasos,
433 Transversal, corte, 66 Transverso, colon,
328, 329 Tráquea, 325
  formación de, 344-346, *349, 345*
Traqueoesofágica, fístula, 348, *348*
Trastornado, cromosoma, 9 Treacher
Collins, síndrome de, 316, *317*
Treponema pallidum, 14 lt
Tricohialina, 160 Tricúspide, válvula,
415, *419* Trifalángico, pulgar, 195, 796,
198 Trígono de la vejiga, 367, *369*
Trillizos, 51 Trimestre, 23
Trimetadiona, 142t Triploidia, 138
Trisomía, *8, 138,* 138-140, *139,* 140t
  defectos del tabique auricular en, 427-428
  ecografía fetal en 457
  edad de los padres y, 134, *135*
Triyodotironina, 315 Trófico,
factor, 229 Trofoblástica,
  laguna, *57*
  lámina, 55
Trofoblasto, *38-40*
  anclaje al epitelio endometrial, 55
  corion, placenta y, 112-113
  inactivación del cromosoma X y, 45-46
Trofoectodermo, 45
Trompa auditiva, 281, 284, 313
Trompa de Falopio, 383, *386*
  mecanismos de transporte de, 54-55
  número de espermatozoides en, 29
  preparación para el embarazo, 15-16, *16*
  transferencia intratubárica de gametos, 37
  transporte del óvulo y, 25-27, *27* Trompa
uterina; *véase* Trompa de Falopio Tronco,
  arterioso, 415, *415,* 416
  celíaco, 328
  cresta neural del, 259-260, *259*
  formación de las venas principales, 477
  músculos del, 183-184, *182, 183,* 183t
Tropomiosina, 177 Troponina, 177
Truncoconales, crestas, 420, *421*
Tubárico,
  embarazo, *58,* 58-59, *59*
  líquido, 27
Tubérculo,
  auricular, 288
  genital, 386-387, *390-391*
  impar, 315
  mülleriano, 384, *384, 386*
Tubérculos cuadrigéminos, 235
Tubo neural, 107
  componentes tisulares y segmentación del primordio de la región craneofacial, 293-294, *295*
  conformación inicial del sistema nervioso, 215, *215, 216*
  defectos de cierre, 249-250
  defectos del,
    incidencia de, 136t
    suplencia de ácido fólico y, 134
  fallo de la formación de un tubo, 146
  influencia del intestino en el crecimiento de, 230, *232*
  migración de las células de la cresta neural y, *255*
  organización fundamental del corte transversal de, 218-221,279, *220, 221*
  proliferación en el, 215-216, *217*
  segmentación de, 89-91, *89*
Tubotimpánico, surco, 284-285
Tubular, intestino, 104
Tubulina, subunidad, 227
Túbulo,
  colector, *368*
  epigenital, *384*
  mesonéfrico, 361, *362, 386*
Tumefacción genital, 386, *390-391*
Túnica albugínea, 378, *380,* 384
Turner, síndrome de, 138, *138,* 392
Twist, guarda anterior

U
Ultimobranquial, cuerpo, 314, *314*
Umbilical
  arteria, 119,779,405,464
  circulación fetal y, 424-426, *424*
  cordón, 117, 119,775 circulación fetal
  y, 424 tallo corporal y, 64, 96 hernia,
  337 vena, 779, *118,* 408, *409, 412, 416*

circulación fetal y, 424-426, *424*
Unicorne, útero, *393* Unidades
formadoras de colonias, 398 Unidades
radiales columnares, 232 Unión
neuromuscular, 228, *229* Unipolar,
neuroblasto, 218 Uraco, *112,368,464*
fístula del, 375, *375* quiste del, 375,
375 seno del, 375, *375* Urea,
transferencia placentaria de, 123 Uréter,
368 Uretra, 369, *385,* 387
membranosa, *385* Uretral, glándula,
385 Urinario sistema, 361-375
anomalías congénitas de, 370, 370-375
agenesia renal, 371, 371-372, *372* arteria
renal, 374 duplicaciones renales, 372
enfermedad del riñon poliquístico, 374, *374*
extrofia vesical, 375, *375* hipoplasia renal,
372 migración y rotación renal, *372,* 3712,
373,
373 orificios ureterales ectópicos, *374,* 374-
375 quistes, senos y fístulas del uraco, 375,
375 cambios posteriores en el riñon, 365-367,
368,
369 formación de la vejiga, 367, *369*
metanefros, *362, 363,* 363-365, *364, 365, 366,*
367 primeras formas del riñon, 361-363, *363,*
364 Urorrectal, tabique, 331, 334 Uterina,
arteria espiral, 114 Uterinas, glándulas, 17
Uterinos, factores luteolíticos, 29 Útero, *387,*
doble, *393*
implantación del embrión en el, 54-56, 55t, *57*
malformaciones del, 393, *393* preparación para
el embarazo, *16,* 16 transporte espermático a
través de, 27-29 Uvomorulina, 365, *367*

V
Vagina, 385, *386*
agenesia de la, 393
doble, *393*
malformaciones de la, 393, *393* ,
preparación para el embarazo, 16-17, *16*
Vaginal, líquido, 28 Valproico, ácido, 142t
Válvula,
ileocecal, 329 mitral, 415,
419 Válvulas venosas, 418
Vascular, sistema, 397-414
aspectos celulares de la hematopoyesis, *398,*
398-399 desarrollo de la extremidad, *207,*
206-209, *208,*
209, 210 desarrollo de las arterias,
403-407
arcos aórticos y sus derivados, 403-405, *403,*
404t, *405* arterias
coronarias, 407
en el brazo, 203, 210
en la cabeza, 405-406, *407*
ramas principales de la aorta, 405, *406,* 406t
desarrollo de las venas, 407-408, *409-410*
cardinales, 408, *411*
pulmonares, 408, *413*
umbilical y vitelina, 408, *412* desarrollo de
los vasos sanguíneos, 101-102,
100, 401-403, 402t eritropoyesis, 399,
599-401, 400 hematopoyesis embrionaria,
397-398 síntesis de hemoglobina, 401, *401,*
4011 Vaso placentario, 119 Vasos
mesonéfricos, *410* Vasos sanguíneos, 98-
100, *99,* 401-403 Vejiga, 464,
alantoides y, 112 alantoides y,
112 extrofia de, 375 extrofia
de, 375 formación de, 367
formación de, 367, *369*
Vellosidad, 453 anclaje, 114,
114 corial, 63
biopsia de la, 128
corionica, 458
estructura de, *121,* 121, 122
formación de la, 113-115, *114, 115*
mola hidatidiforme y, 128, *128*
corionica, 63
biopsia de, 128
estructura de, 121, *¡21, 122*
formación de, 113-115, *114*
mola hidatidiforme y, 128, *128* corionica,
obtención de muestra de la, 458 flotante, 114,
121 intestinal, 332 primaria, 113, *114*
secundaria, 113, *114* terciaria, 113, *114* terminal,
120, 121 Vena braquiocefálica izquierda, *408,*
410, 411 cardinal
anterior, 408, *409*
común izquierda, *416*
común, 408, *409,* 411,419
posterior izquierda, 411 cava inferior,
408, *409, 410, 412, 416*
circulación fetal y, *424,* 425
cava, malformación, 440
gonadal, *410* hemiácigos, *410*
hepática izquierda, *412*
hepática, 408 ilíaca externa,
410 ilíaca, *409*
intercostal superior izquierda, *411*
intercostal, *410* oftálmica, 411
porta hepática, 408, 425, *424* sacra
media, *410* umbilical izquierda, *412*
yugular externa, 410, *411* yugular
interna, 408, *409, 410,411* Venas
cardinales, 408, 411, *416*
Venas, desarrollo de las, 408-413, 409-410
cardinales, 408, 411
pulmonares, 408-413, *413*
vitelina y umbilical, 408, *412*
Ventral
asta, 219
páncreas, 326
raíz aórtica, 407
raíz motriz, 213
vía de la migración de las células de la cresta
neural, 259-260
yema pancreática, 341 Ventricular del cerebro,
sistema, 240-242, *245, 246* Ventricular, zona, 218,
224 Ventrículo,
aurículo-ventricular del corazón, *413,* 414-417
circulación fetal y, 424, 426
división de los, 418, 420, *420*
laríngeo, 344
separación de aurícula, 414-415, *418, 419*
Ventrolateral, vía de la migración de las células de
la cresta neural, 259 Vérnix caseosa, 160
Vertebrados, genes *Hox* de los, 82, *83* Vertebral,
columna, 165-170, *165, 166, 167, 168,*
169, 170
acortamiento relativo de la médula en relación
con la, 234, *234*
defectos de cierre de la, 249, *250*
Vertebral, desarrollo, 96, *95*
Vertebrales, arterias, 406, *407*
Vesícula,
biliar, *325,* 335, 341
corionica, 115-116, *118*
del cristalino, 268, 270, *270*
óptica, 215, *215, 216,* 268, *270*
ótica, 283, 284
seminal, 14, 381-383, *384, 385*
sináptica, 228
telencefálica, 238 Vestibular, aparato, 283 Vgl
molécula, 67, 85t, guarda anterior Vía dorsolateral
de la migración celular de la cresta neural, 259
Vientre en ciruela, síndrome del, 184, *183* Virus
como causa de defectos congénitos 14 lt
transferencia placentaria de, 123 Viscerocráneo,
170-174, *171,* 172, *173,* 174, 292, *293*
Viscerocráneo cartilaginoso, 174
Viscerocráneo membranoso, 174, *171*
Vitamina A, 143-144
Vitaminas, transferencia placentaria de, 122
Vitelina
fístula, 336, *336*
vena, 408, *409, 412, 416*
Vitelino
arco circulatorio, 112
arco, 105
conducto, 102
quiste del conducto, 332, *332*
remanentes del conducto, 336, *336*
tallo, 102, 327, *328* Vitreo,
cuerpo, 280, 281 Vólvulo, 336,
336 Vomeronasales, órganos,
301

Von Recklinghausen, enfermedad de, 265

W
Waardenburg, síndrome de, 265, 289
Warfarina, 142t, 144 *Weaver* mutante,
232 Wharton, gelatina de, 117 Wilms,
gen supresor del tumor de
  agenesia renal y, 371
  desarrollo renal y, 361-362
  formación de las crestas genitales, 378
Wingles, mutante, 204
Wnt-1, molécula de señal, 90, 224, guarda anterior
Wnt, genes, 95 Wnt-11, señal inductiva, 364
Wnt-4, molécula de señal,
  agenesia renal y, 371
  en la formación de túbulos, 364 Wnt-7a,
molécula de señal, 196-197, 199t Wolff,
conducto de, 361, 381, 352, *388* cresta de,
105,*104* WT-1; *véase* Wilms, gen supresor del
tumor de

X
X cromosoma,
  diferenciación sexual y, 368
  inactivación, 45-46, *46*
  número anormal de, 140, 140t
Xerorradiografía, 458
X-inactivo, gen específico de transcripción, 46
XIST; *véase* X-inactivo

Y cromosoma
  número anormal de, 140, 140t
Yema
  bronquiolar, *347*
  pulmonar, 324
  pancreática ventral, 341
  ureteral, 362, *362*
Yodo, 144
Yoduro, 142t
Yunque, 287, *287*

Z
ZIFT; *véase* Cigotos, transferencia intratubárica de
Zinc fingerY, 376
Zona de actividad polarizante, *199,* 196, *200*
Zona ependimaria, 218
Zona intermedia, 219, *218*
Zona marginal, 219, *218*
Zona pelúcida, 10,//
  anclaje y penetración en la fertilización, 31-32, *30*
  fertilización *in vitro* y, 36
  implantación del embrión y, 54-55
Zona, reacción de, 32 *ZP3*
glucoproteína, 31, *31 ZP3* receptor
espermático, 32